

**Univerzita Karlova v Praze  
Lékařská fakulta v Hradci Králové**

**DISERTAČNÍ PRÁCE**

**Dita Protopopová**

**2015**

**Univerzita Karlova v Praze  
Lékařská fakulta v Hradci Králové**

**Doktorský studijní program  
Psychiatrie**

**METODY STANOVENÍ KARDIOMETABOLICKÉHO RIZIKA U PACIENTŮ SE  
SCHIZOFRENIÍ**

**(se zaměřením na endoteliální dysfunkci)**

**CARDIOMETABOLIC RISK ASSESSMENT IN PATIENTS WITH  
SCHIZOPHRENIA**

**(focus on endothelial dysfunction)**

**MUDr. DITA PROTOPOPOVA**

Školitel: Doc. MUDr. Jiří Masopust Ph.D.

Školitel konzultant: Doc. MUDr. Radovan Malý, Ph.D.

Hradec Králové, 2015

Obhajoba dne: .....  
(doplň studijní odd.)

**Prohlášení:**

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou disertační práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty UK v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v informačním systému Univerzity Karlovy v Praze.

**Hradec Králové, 2015**

.

## **Poděkování**

Autor práce velice děkuje školitelům doc. MUDr. Jiřímu Masopustovi, Ph.D. a Doc. MUDr. Radovanovi Malému Ph.D. za odborné vedení, spolupráci a podporu při realizaci práce.

Za spolupráci při sběru a zpracování dat děkuji MUDr. Kateřině Konupčíkové, Ludmile Bitnerové, Mgr. Janu Bažantovi, MUDr. Gabriele Dostálové, MUDr. Kristýně Ranné a MUDr. Josefu Kořínkovi, Ph.D..

Poděkování patří vedení Psychiatrické kliniky LF UK a FN v Hradci Králové prof. MUDr. Ladislavovi Hosákovi, Ph.D., prof. MUDr. Janu Libigerovi, CSc. a prim. MUDr. Ivanu Tůmovi, CSc. za podmínky k uskutečnění projektů.

Za odborné konzultace děkuji MUDr. Miloslavovi Kopečkovi, Ph.D.

Výzkumná část dizertační práce vznikla za podpory Grantové agentury Univerzity Karlovy GA UK, číslo grantu: 438213 a výzkumných záměrů MZO 00179906 a PRVOUK P 37/08, P 37/03.

## OBSAH

1. SEZNAM ZKRATEK.....	6
2. ÚVOD .....	9
3. SCHIZOFRENIE A KARDIOVASKULÁRNÍ ZDRAVÍ.....	9
Životní styl pacientů se schizofrenií.....	15
Kouření.....	16
Antipsychotika.....	17
Schizofrenie jako nezávislý kardiovaskulární rizikový faktor.....	25
Zdravotní péče o pacienty se schizofrenií.....	28
4. METODY STANOVENÍ KARDIOVASKULÁRNÍHO RIZIKA .....	29
Kardiovaskulární rizikové faktory.....	29
SCORE.....	33
Metabolický syndrom.....	36
Nové biomarkery kardiovaskulárního rizika.....	38
Index kotník – paže.....	42
5. ENDOTELIÁLNÍ DYSFUNKCE .....	43
Endotel a jeho funkce .....	43
Mechanismus vzniku endoteliální dysfunkce.....	45
Důsledky narušení funkce endotelu .....	47
Vyšetření endoteliální dysfunkce .....	48
Léčba endoteliální dysfunkce.....	52
6. SCHIZOFRENIE A ENDOTELIÁLNÍ DYSFUNKCE .....	53
7. VLASTNÍ PRÁCE.....	57
Část I: .....	57
Část II: .....	62
8. DISKUZE.....	67
9. ZÁVĚR .....	73
10. LITERATURA.....	75
11. PŘÍLOHY .....	90

## **1. SEZNAM ZKRATEK**

**ABI** – Ankle Brachial Index

**ACE-inhibitory** - inhibitory enzymu angiotenzin-konvertázy

**ADMA** - asymetrický dimetylarginin

**AGEs** - advanced glycation end-products

**AGREE** - Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation

**Ang II** – angiotenzin II

**ATP III** – Adult Treatment Panel III

**BMI** – Body Mass Index

**Ca** - kalcium

**CATIE** - Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness

**CLAMORS** – Cardiovascular, Lipid and Metabolic Outcomes Research in Schizophrenia

**CNS** – centrální nervový systém

**COMT** - catechol-O-methyltransferase

**CRP** – C reaktivní protein

**ČLS JEP** – Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně

**DM** – diabetes mellitus

**EDHF** – hyperpolarizační faktor endotelu

**EKG** - elektrokardiogram

**eNOS** – endoteliální syntáza oxidu dusnatého

**EPS** – extrapyramidové poruchy

**ET-1** – endotelin 1

**FGA** – antipsychotika první generace

**FMD** – flow mediated dilation capability

**FN** – Fakultní nemocnice

**HDL** – lipoprotein vysoké denzity

**HIV** – human immunodeficiency virus

**HN** – hypertenzní nemoc

**HR** – hazard ratio

**hsCRP** – high sensitivity CRP

**H1** – histaminové receptory typu 1

**ICAM-1** - Intercellular Adhesion Molecule 1

**IDF** – International Diabetes Federation

**IFN- $\gamma$**  – interferon gama

**IL-1** – interleukin 1

**IL-1 $\alpha$**  – interleukin 1 alfa

**IL-1 $\beta$**  – interleukin 1 beta

**IL-2** – interleukin 2

**IL-6** – interleukin 6

**IL-10** – interleukin 10

**IL-12** – interleukin 12

**JUPITER** - Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin trial

**K-S** – Kolmogorov-Smirnov two sample test

**KV** – kardiovaskulární

**KVO** – kardiovaskulární onemocnění

**LDL** – lipoprotein nízké denzity

**L-FMC** – low flow mediated constriction

**Lp(a)** – lipoprotein a

**LpPLA2** - Lipoprotein-associated phospholipase 2

**MARTA** – multireceptorový antagonisté

**MKN-10**- Mezinárodní klasifikace nemocí, desátá revize

**MONICA** - Multinational monitoring of trends and determinants in cardiovascular disease

**M-W U** – Mann-Whitney U test

**mRNA** – mediátorová RNA

**MTFHR** - methylenetetrahydrofolát reduktáza

**NADPH** - nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-oxidase

**N-BPN** - N-terminální pro-B-typ natriuretický peptid

**NCEP** – National Cholesterol Education Program

**NF- $\kappa\beta$**  – nukleární faktor kappa beta

**NMDA** - N-methyl-D-asparagová kyselina

**NO** – oxid dusnatý

**PAD** – perorální antidiabetika

**PAI-1** – inhibitor tkáňového aktivátoru plasminogenu

**PANSS** – the Positive and Negative Syndrome scale

**PDGF** – destičkový růstový faktor

**PGI<sub>2</sub>** – prostacyklin  
**PKC** – protein C-kináza  
**PRL** - prolaktin  
**PTX3** – pentraxin 3  
**PWA** – pulse wave amplitude  
**RAGE** - receptor pro konečné produkty pokročilé glykace  
**RHI** – reactive hyperaemia index  
**RH-PAT**- reactive hyperaemia peripheral arterial tonometry  
**RR** – relativní riziko  
**SCORE** - Systematic Coronary Risk Evaluation  
**SD** – směrodatná odchylka  
**SDA**- antagonisté serotoninových a dopaminových receptorů  
**SGA** – antipsychotika druhé generace  
**Sp.rho** – Spearman rank order correlations  
**sIL-1R** – solubilní receptor pro interleukin 1  
**STK** – systolický tlak  
**TAG** – triglyceridy  
**TDP** – torsades des pointes  
**TEN** – tromboembolická nemoc  
**TF** – tkáňový faktor  
**TGF-β** - transformující růstový faktor beta  
**TK** – krevní tlak  
**TNF-α** – tumor nekrotizující faktor alfa  
**t-PA** – tkáňový aktivátor plasminogenu  
**TSH** – tyreotropní hormon  
**TXA<sub>2</sub>** – tromboxan  
**ÚZIS** – Ústav zdravotnických informací a statistiky  
**VCAM-1** – vascular cell adhesion molecule 1  
**vWF** – von Willebrandův faktor  
**WC** – obvod pasu  
**WHO** – světová zdravotnická organizace  
**5HT2C** – serotoninový receptor, typ 2C



## 2. ÚVOD

Schizofrenie je chronickou a invalidizující duševní nemocí, spojenou se strukturálním a funkčním mozgovým postižením. V akutním stadiu nemoci se projevuje abnormálním myšlením, emotivitou a chováním, typická je přítomnost bludů a halucinací. Bludy a halucinace, tj. pozitivní příznaky schizofrenie, dominují zejména v počátku onemocnění a v době akutních exacerbací. Součástí schizofrenie jsou však i tzv. negativní příznaky (anhedonie, ztráta motivace, nevykonnost, nezájem o společenské aktivity) a narušení kognitivních funkcí, které komplikují léčbu a způsobují neschopnost zařazení do pracovního procesu, sociální izolaci a obecně nižší kvalitu života nemocných. Schizofrenie postihuje celosvětově 1 až 1,5 % populace a její začátek je převážně v adolescenci či u mladých dospělých. V USA a Západní Evropě je poměr výskytu u mužů a žen 1,2 : 1, a také věk propuknutí prvních symptomů je u mužů nižší (18-25 let versus 25-35 let u žen). Ohledně etiologie jde o výsledek kombinace genetických, biochemických, vývojových a environmentálních vlivů, přičemž ne všem ještě plně rozumíme (Thackery, 2003).

I vyjma duševních poruch se schizofrenie podle údajů Světové zdravotnické organizace (WHO) nachází mezi sedmi nejvíce invalidizujícími nemocemi u lidí ve věku 20 – 45 let. V tomto ohledu převyšuje diabetes, HIV a kardiovaskulární onemocnění (Lecht a kol., 2007). U pacientů se schizofrenií je vyšší výskyt sebevražd. Sebevraždy ani jiné nepřirozené příčiny úmrtí však nevysvětlují 2x vyšší mortalitu pacientů se schizofrenií oproti běžné populaci, kvůli které je schizofrenie označovaná za „život zkracující onemocnění“. Pacienti se schizofrenií umírají přibližně o 20 let dříve než obecná populace (Newcomer, 2007). Nadměrná mortalita u schizofrenie je ze 60 % dána vyšší prevalencí somatických onemocnění (Leucht a kol., 2007). V porovnání s jinými závažnými duševními poruchami, jako je bipolární porucha nebo rekurentní depresivní porucha, mají pacienti se schizofrenií nižší mortalitu z nepřirozených příčin a vyšší z přirozených příčin, jako jsou somatická onemocnění (Bushe a kol., 2010).

## 3. SCHIZOFRENIE A KARDIOVASKULÁRNÍ ZDRAVÍ

Pokud budeme posuzovat obecně tělesné zdraví u pacientů se schizofrenií, existují somatická onemocnění, která se v této populaci vyskytují s vyšší frekvencí. V některých případech jde přímo o nežádoucí účinky antipsychotické léčby, ale u

většiny nemocí nejsou důvody zvýšeného výskytu v porovnání s obecnou populací zcela zřejmé (Leucht a kol. 2007). Přehled tělesných onemocnění zvýšeně se vyskytujících u schizofrenie je uveden v Tabulce 1.

**Tabulka 1.** Přehled tělesných onemocnění, která se vyskytují u schizofrenie s vyšší frekvencí než v obecné populaci (upraveno dle: Leucht a kol., 2007)

Kategorie nemocí	Tělesné onemocnění
Bakteriální infekce	Tuberkulóza
Virové onemocnění	HIV Hepatitida B Hepatitida C
Muskuloskeletální nemoci	Osteoporóza
Stomatologické nemoci	Zlý stav chrupu
Onemocnění respiračního traktu	Porušená funkce plic
Nemoci nervového systému	Extrapyramidové nežádoucí účinky antipsychotické léčby  Motorické poruchy bez souvislosti s léčbou
Urologické nemoci a onemocnění mužského pohlavního systému	Sexuální dysfunkce
Gynekologické komplikace	Sexuální dysfunkce  Klinické projevy hyperprolaktinémie vyvolané antipsychotiky (nepravidelnost menstruačního cyklu, galaktorea atd.)  Porodní komplikace
Kardiovaskulární onemocnění	Hypertenze  Infarkt myokardu  Srdeční selhání  Ischemická choroba srdeční  Cévní mozková příhoda, Tranzitorní

	ischemická ataka
Nutriční a metabolické nemoci	Obezita Diabetes mellitus Metabolický syndrom Polydipsie
Endokrinní poruchy	Onemocnění štítné žlázy Hyperprolaktinémie jako nežádoucí účinek antipsychotik

Mortalita z kardiovaskulárních příčin je u pacientů se schizofrenií v porovnání s obecnou populací přibližně dvounásobná a tvoří největší podíl z úmrtí na somatická onemocnění v této populaci (Bushe a kol., 2010; Newcomer, 2007; Leucht a kol., 2007). Procentuální zastoupení jednotlivých příčin úmrtí u schizofrenie ve studiích zobrazuje Tabulka 2. Významný je fakt, že zvýšené kardiovaskulární (KV) riziko u pacientů se schizofrenií má velmi časný začátek. Nejvyšší poměr mortality byl naměřen ve věkové skupině 20 – 24 let (Bushe a kol., 2010).

**Tabulka 2.** Příčiny mortality u schizofrenie - přehled studií (upraveno dle: Nielsen a kol. 2013; Bushe a kol., 2010).

	Mortensen a Juel (1993)	Brown a kol. (2000)	Fors a kol. (2007)	Capasso a kol. (2008)	Dean a Thuras (2009)	Tran a kol. (2009)	Chong a kol. (2009)	Nielsen a kol. (2013)
<i>Popis</i>								
Věk souboru (medián)	N/A	39M 43Ž	N/A		49	39	60	57,3 <sup>b</sup>
Perioda sledování	1970 - 1987	1981 - 1994	1991 - 2000	1950 - 2005	1991 - 2001	1993 - 2003	2000 - 2006	1980 - 2010

Délka sledování (roky)	9	13	10	55	10	11	6	30
Velikost souboru	9156	370	255	319	1208	3434	608	
Počet úmrtí	1100	79	59	140	205	476	72	14974
<i>Příčiny úmrtí (%)</i>								
<b>KV</b>	12	18	49 <sup>a</sup>	29	24	15	17	24,3
Nádory	7	18	19	19	21	16	17	11,6
Sebevraždy	46	18	14		7	30	0	10,3
CV	3	N/A	N/A		8	N/A	N/A	N/A
Nehody	11	4			5	10	N/A	N/A
Respirační				17				3,9
Ostatní	N/A	20	N/A			18	66	49,9 <sup>c</sup>

KV – kardiovaskulární, CV – cerebrovaskulární, N/A – není k dispozici, M – muži, Ž - ženy

<sup>a</sup> zahrnuje cerebrovaskulární příhody, <sup>b</sup> průměr, <sup>c</sup> rozděleno na infekce, diabetes, epilepsii a „ostatní“

Pacienti se schizofrenií mají také oproti obecné populaci vyšší prevalenci KV rizikových faktorů, jako je obezita, diabetes, dyslipidémie a hypertenze (viz. Tabulka 3). *Obezita* se u pacientů se schizofrenií vyskytuje až 2x častěji než v obecné populaci (De Hert a kol., 2009). Prevalence abdominální obezity je významně vyšší u pacientů s chronickým průběhem nemoci (50 %) než u neléčených pacientů s první epizodou psychózy (16,6 %) (Vancampfort a kol., 2013). Je to právě abdominální typ obezity, který je ohledně KV morbidity nejrizikovější. Je spojen s inzulinovou rezistencí, abnormním lipidogramem a hypertenzí. Navíc intraabdominální tuková tkáň produkuje řadu metabolitů a aktivních substancí, tzv. adipokinů, které svým prozánětlivým působením přispívají k rozvoji aterosklerózy u obézních jedinců. Nejvýznamnější z prozánětlivých adipokinů jsou TNF- $\alpha$  (tumor nekrotizující faktor alfa), IL-6 (interleukin 6), CRP (C-reaktivní protein) a PAI-1 (aktivátor inhibitoru plazminogenu 1) (Despres, 2006). Přehled a funkce nejdůležitějších adipokinů zobrazuje Tabulka 4. U pacientů se schizofrenií navíc obezita, podobně jako v obecné populaci, vede ke sníženému sebehodnocení a psychosociální adaptaci, co spolu s invalidizující nemocí zásadně snižuje jejich kvalitu života i compliance s doporučenou léčbou (De Hert a kol., 2006). *Diabetes* je skupina metabolických poruch charakterizovaná hyperglykemií způsobenou poruchou sekrece nebo působení

inzulinu, případně obou. Následkem abnormního či vymizelého účinku inzulínu na cílové tkáně jsou poruchy metabolismu karbohydrátů, tuků a proteinů. Příznaky hyperglykémie zahrnují polyurii, polydipsii, ztrátu hmotnosti a u chronické hyperglykémie častější výskyt infekcí. Život ohrožující stavy spojené s diabetem jsou hyperglykemická ketoacidóza a nonketogenní hyperosmolární syndrom. K dlouhodobým komplikacím diabetu patří retinopatie, nefropatie, periferní neuropatie, a také autonomní neuropatie s gastrointestinálními, gynekologickými a kardiovaskulárními příznaky. Zvýšená glykace tkáňových proteinů a dalších makromolekul a nadměrná produkce polyolů z glukózy patří mezi mechanismy poškození tkání u nemocných s diabetem. Diabetici mají také vyšší incidenci hypertenze a aterosklerotických kardiovaskulárních, periferních vaskulárních a cerebrovaskulárních nemocí (The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 2003). V recentní metaanalýze zahrnující 185 606 pacientů se schizofrenií byla prevalence diabetu u pacientů s chronickým průběhem nemoci 9,5 %, co je až 2x vyšší hodnota v porovnání s obecnou populací. U neléčených pacientů s první epizodou schizofrenie byl výskyt diabetu oproti léčeným pacientům pouze nesignifikantně nižší (6,4 %) (Vancampfort a kol., 2013). Termín *dyslipidémie*, neboli abnormní hladina lipidů v séru, zahrnuje elevaci hladiny celkového cholesterolu, triglyceridů nebo LDL (lipoproteiny nízké denzity) cholesterolu, a také snížení hladiny HDL (lipoprotein vysoké denzity) cholesterolu. Cholesterol a triglyceridy se v krevní plasmě vážou na specifické proteiny (apoproteiny) a tvoří lipoproteiny. Lipoproteiny vysoké denzity působí anti-aterogenně, ale lipoproteiny nízké denzity, zejména malé denzní LDL, jsou vysoce aterogenní. Vyšší hladina celkového a LDL cholesterolu patří mezi hlavní kardiovaskulární rizikové faktory. Vysoká hladina triglyceridů a nízká hladina HDL však také nezávisle zvyšují riziko kardiovaskulární morbidity (The Fifth Joint Task Force, 2012). Až 5ti násobně vyšší výskyt dyslipidémie u pacientů se schizofrenií lze zčásti vysvětlit vysokou prevalencí obezity v této populaci, ale hypertriglyceridémie a hypercholesterolémie vznikají i bez souvislosti s váhovým přírůstkem (De Hert a kol., 2009). Dyslipidémie je signifikantně častěji přítomná u chronicky léčených pacientů oproti pacientům s první epizodou psychózy. Naproti tomu, ohledně prevalence *hypertenze* se tyto dvě skupiny neliší (Vancampfort a kol., 2013). Hypertenze je rizikovým faktorem pro onemocnění koronárních tepen, srdeční selhání, fibrilaci síní, cerebrovaskulární onemocnění a selhání ledvin. Riziko úmrtí na

onemocnění koronárních cév a mozkovou příhodu stoupá progresivně a lineárně od hodnoty krevního tlaku 115/75 mmHg (The Fifth Joint Task Force, 2012). U pacientů se schizofrenií je prevalence hypertenze oproti obecné populaci dvounásobná (De Hert a kol., 2009).

Významné je, že rozdíl v kardiovaskulární mortalitě mezi obecnou populací a pacienty se schizofrenií se v posledních 30ti letech dále prohlubuje, jako by se pacientů se schizofrenií vůbec nedotýkalo globální zlepšování zdravotní péče (Saha a kol., 2006, Nielsen a kol., 2013).

**Tabulka 3.** Prevalence kardiovaskulárních rizikových faktorů u schizofrenie a relativní riziko oproti obecné populaci (upraveno dle: De Hert a kol., 2009).

KV rizikový faktor	Prevalence u schizofrenie a RR
Obezita	45 – 55 %, RR: 1,5 - 2
Kouření	50 – 80 %, RR: 2 - 3
Diabetes	10 – 15 %, RR: 2
Hypertenze	19 – 58 %, RR: 2 - 3
Dyslipidémie	25 – 69 %, RR: ≤ 5

KV – kardiovaskulární, RR – relativní riziko

**Tabulka 4.** Přehled klíčových adipokinů (upraveno dle: Despres, 2006).

Adipokin	Klíčové účinky	Produkce u abdominální obezity
Adiponektin	Anti-aterogenní, anti-diabetogenní ↓ diferenciaci makrofágů do pěnových bb. ↓ výdej glukózy játry ↑ inzulinovou senzitivitu	↓
IL-6	Podporuje zánět, diabetes, pro-aterogenní ↑ cévní zánět ↑ jaterní produkce CRP ↓ signalizace inzulinu	↑
TNF- $\alpha$	Pro-aterogenní, pro-diabetogenní Parakrinní role v tukové tkáni ↓ signalizace inzulinu ↑ sekrece ostatních pro-zánětlivých mediátorů	↑

CRP	Podporuje zánět, pro-aterogenní Marker chronického zánětu nízké intenzity Predikuje negativní kardiovaskulární výstupy	↑
PAI-1	Pro-aterogenní, pro-koagulační ↑ aterotrombotické riziko	↑
Rezistin	Zvyšuje inzulinovou rezistenci ↓ signalizaci inzulinu ↓ endoteliální funkci ↑ proliferaci hladké svaloviny cév	↑

IL-6 – interleukin 6, TNF- $\alpha$  – tumor nekrotizující faktor alfa, CRP – C-reaktivní protein, PAI-1 – inhibitor tkáňového aktivátoru plasminogenu

Příčiny zvýšené kardiovaskulární morbidity u pacientů se schizofrenií ještě nejsou zcela objasněné. Jde o síť mnoha navzájem se ovlivňujících proměnných. Nejdůležitější z nich jsou probrány v následujícím textu.

### **Životní styl pacientů se schizofrenií**

Schizofrenie je obecně asociována se sedavým životním stylem. Pacienti se schizofrenií jsou méně aktivní a méně se věnují cvičení (Wildgust a Beary, 2010; Ringen a kol., 2014). Koivukangas a kol. (2010) zjistili fyzickou inaktivitu a nižší kardiorespirační výkon již u adolescentů s prodromy první psychotické fáze. Důvodem mohou být negativní příznaky nemoci se sníženou motivací, vůlí a zájmem o volnočasové aktivity. V dalším průběhu nemoci pak hraje roli útlum a jiné nežádoucí účinky antipsychotické léčby, a také stigma závažné duševní nemoci vedoucí k sociálnímu stažení.

Ohledně stravovacích návyků je u pacientů se schizofrenií nejčastěji popisován nízký příjem vlákniny a ovoce, a dieta bohatá na nasycené mastné kyseliny. Tyto odlišnosti ve skladbě stravy oproti obecné populaci jsou ve studiích dávány do souvislosti s nižším socioekonomickým statutem, zvýšenou mírou stresu a působením některých antipsychotik, např. olanzapinu a klozapinu (Dipasquale a kol., 2013).

Nezdravá dieta a chybění pohybu u pacientů se schizofrenií vedou k obezitě, která následně zvyšuje riziko dalších onemocnění, jako hypertenze, dyslipidémie, diabetes, osteoartritida, nemoci koronárních tepen a žlučníku. Recentní data ukazují, že samotná fyzická inaktivita je ohledně kardiovaskulární morbidity dokonce rizikovější než samotná obezita (fitness versus fatness). Dle Světové zdravotnické

organizace (WHO) patří mezi hlavní příčiny globální mortality vysoký krevní tlak (13 %), kouření (9 %), hyperglykémie (6 %), fyzická inaktivita (6 %), obezita (5 %) a vysoký cholesterol (5 %) (World Health Organization, 2009). Blair a Morris (2009) do analýzy zahrnuli také novější data (po roce 2004) a fyzickou inaktivitu označili dokonce za vedoucí příčinu celkové mortality (16 %) v obecné populaci. Strassnig s kol. (2011) popsali v souboru 117 pacientů se schizofrenií velmi nízkou kardiorespirační kondici, kdy až 98,3 % pacientů nedosáhlo na populační standard. Kilbourne a kol. (2009) zkoumali u 22 817 pacientů se schizofrenií souvislost kardiální mortality a behaviorálních a klinických rizikových faktorů. Za vedoucí behaviorální rizikové faktory označili právě absenci fyzické aktivity (HR = 1,66) a kouření (HR = 1,32). Fyzická aktivita navíc u pacientů se schizofrenií neovlivňuje pouze jejich KV zdraví, ale ve studiích měla vliv na zmírnění pozitivních, negativních a afektivních symptomů a zlepšení krátkodobé paměti (Malchov a kol., 2013). Studie s využitím zobrazovacích metod naznačují i možný neurobiologický efekt pravidelné a dlouhodobé aerobní fyzické aktivity u schizofrenie. Ve třech publikovaných studiích autoři popsali zvýšení objemu hippocampu či obecně snížení úbytku mozkové hmoty, ale také absenci jakéhokoli efektu na morfologii mozku. I vzhledem k nízkému počtu pacientů v jednotlivých studiích bude nutné se touto problematikou v budoucnu zabývat podrobněji (Vancampfort a kol., 2014; Malchov a kol., 2013). Vancampfort a kol. (2012) zpracovali data z publikovaných studií s cílem stanovit faktory ovlivňující míru zapojení se pacientů se schizofrenií do fyzické aktivity. Významné je, že mezi faktory konzistentně asociované s nízkou mírou zapojení se do fyzické aktivity patřila přítomnost kardiovaskulárního onemocnění, a také nízké povědomí o KV rizikových faktorech spolu s chybějící vírou v možný přínos modifikace životního stylu.

## **Kouření**

Kouření je považováno za nezávislý kardiovaskulární rizikový faktor. Pacienti se schizofrenií mají nejvyšší prevalenci kouření (až k 90 %) ze všech psychiatrických nemocných (45 – 70 %), a také mnohem vyšší než v obecné populaci (33 %) (Olincoy a Freeman, 2012). Navíc, proporce kuřáků v posledních 25ti letech v obecné populaci poklesla o 14 %. U pacientů se schizofrenií k obdobnému trendu nedochází (Wildgust a Beary, 2010). V České republice kouřilo v obecné populaci v roce 2000/2001 pravidelně 33,8 % mužů a 23,9 % žen (Škodová a kol., 2002). V našem souboru 129



pacientů Psychiatrické kliniky FN Hradec Králové jsme sice zjistili prevalenci kouření pouze o deset procent vyšší (43 %), šlo však o spolupracující pacienty, kteří jsou v ambulanci pravidelně monitorováni a edukováni ohledně kardiovaskulárního zdraví (Kalnická a kol., 2010).

Kouření může být u pacientů s psychózou formou sebeléčby určitých symptomů, specificky úzkosti, deprese, anhedonie, a snížené motivace. Kouření také mírní nežádoucí účinky antipsychotické léčby ovlivněním farmakokinetiky některých antipsychotik. Navíc může nikotin u těchto pacientů upravovat vrátkování senzorických informací, tj. schopnost filtrovat specifické senzorické podněty. Tyto důvody také pravděpodobně působí nižší efektivitu intervencí cílených na ukončení kouření u pacientů se schizofrenií oproti běžné populaci (Chacón a kol., 2011).

Ohledně vlivu na kardiovaskulární morbiditu zjistili autoři rozsáhlé studie CLAMORS zahrnující 1704 pacientů se schizofrenií, že kuřáci měli oproti nekuřákům signifikantně vyšší riziko fatální kardiovaskulární příhody v příštích 10ti letech (Framingham risk score<sup>1</sup> 7,7 versus 5,3 bodů) (Bobes a kol., 2010). Ve studii bylo odhadnuto, že ukončení kouření by snížilo pravděpodobnost vysokého (nad 10 %) rizika fatální KV příhody v příštích 10ti letech o téměř 90 %. Navíc byla u kuřáků oproti nekuřákům pravděpodobnější denní konzumace alkoholu, kofeinu a naopak u nich bylo méně pravděpodobné vyhýbání se soli, saturovaným tukům a věnování se pravidelné fyzické aktivitě.

## Antipsychotika

Dlouhodobá léčba antipsychotiky je základem pro zajištění stabilizovaného stavu u nemocných schizofrenií. Rozvoj psychofarmakoterapie umožňuje účinněji ovlivňovat příznaky a průběh závažných duševních poruch. Většina nemocných je schopna žít mimo psychiatrické léčebny a s větším či menším úspěchem se zapojit do života společnosti. Retrospektivní analýza dat 66 881 pacientů se schizofrenií prokázala, že lidé trpící schizofrenií, kteří neužívali antipsychotika, měli o 20 % vyšší

---

<sup>1</sup> **Framingham risk score** je specifický algoritmus určený k odhadu rizika rozvoje KV nemoci (onemocnění koronárních tepen, srdeční selhání, onemocnění periferních tepen, cerebrovaskulární onemocnění apod.) v příštích deseti letech. Algoritmus byl vytvořen na základě dat ze studie Framingham Heart Study a jeho poslední verze byla revidována experty Národních ústavů zdraví v USA (National Institutes of Health) roce 2002 (Third report of the NCEP / ATP III, 2002). Na základě věku, hladiny lipidů (celkového a HDL cholesterolu), krevního tlaku a kuřáckých návyků jsou pacientovy přiděleny body, které jsou poté v závislosti na pohlaví přepočítány na procentuální riziko rozvoje KV onemocnění v příštích 10ti letech. Např. u mužů 5-6 bodů = 2% riziko, 7 bodů = 3% riziko rozvoje KV nemoci v příštích 10ti letech.

obecnou mortalitu oproti pacientům dlouhodobě (7 – 11 let) medikaci užívajícím (Tiihonen a kol., 2009). I v uvedené studii však bylo nejčastější příčinou úmrtí pacientů kardiovaskulární onemocnění. Data z mortalitních studií ohledně vlivu antipsychotické léčby na KV mortalitu pacientů se schizofrenií jsou nejednoznačná. Některé studie naznačují vztah mezi vystavením se účinku antipsychotik a zvýšenou mortalitou z kardiovaskulárních příčin (Weinmann a kol., 2009). Úspěch farmakoterapie je totiž vyvážen rizikem nežádoucích účinků podávaných léků. Léčba antipsychotiky první generace byla provázena zejména extrapyramidovými nežádoucími účinky. V současnosti jsou používána převážně novější antipsychotika druhé generace (SGA). Mají srovnatelnou účinnost v léčbě pozitivních příznaků schizofrenního onemocnění, nižší výskyt neurologických nežádoucích účinků a s jejich léčbou je obvykle spojeno i zlepšení negativních, afektivních a kognitivních symptomů. Od zavedení SGA do praxe v 90. letech 20. století trvalo téměř dekádu, než si medicínská obec začala uvědomovat, že alespoň některé z těchto léků mají farmakologické vlastnosti potenciálně vedoucí ke kardiometabolickému riziku (Stahl a kol., 2009). Následné studie srovnávající SGA a antipsychotika první generace (FGA) však nepotvrdily rozdíl ohledně vlivu na KV mortalitu mezi těmito dvěma skupinami léků (Tiihonen a kol., 2009; Bushe a kol., 2010). Přehled profilu nežádoucích účinků u jednotlivých SGA uvádí Tabulka 5.

Nejčastějším metabolickým nežádoucím účinkem antipsychotik je váhový přírůstek. Týká se až 15 – 72 % léčených pacientů a není u všech antipsychotik vyjádřen ve stejné míře. Dle meta-analýzy 81 studií váhových změn při terapii antipsychotiky byly po deseti týdnech léčby za největší váhový přírůstek zodpovědné preparáty clozapin (4,45 kg) a olanzapin (4,15 kg). Quetiapin a risperidon nesly střední riziko váhového nárůstu a aripiprazol, asenapin, amisulprid a ziprasidon váhu ovlivňovaly pouze v malé míře. Z antipsychotik první generace jsou více rizikové tzv. nízko-potentní preparáty, jako chlorpromazin a thioridazin, oproti vysoce potentním lékům, jako haloperidol. Žádný z dostupných preparátů (včetně antipsychotik první generace) však není možno považovat za skutečně váhově neutrální. Proporce pacientů s nárůstem hmotnosti nad 7 % je signifikantně vyšší u jakéhokoli atypického antipsychotika oproti placebo a všechny antipsychotika působí váhový přírůstek u neléčených pacientů s první epizodou schizofrenie (Allison a kol., 1999; De Hert a kol., 2011a). Rozdíly mezi jednotlivými antipsychotiky ohledně nárůstu váhy pravděpodobně souvisí s jejich různou interakcí s mozkovými receptory

regulujícími chut' k jídlu (viz. Tabulka 6). Za nejvýznamnější z nich jsou považovány histaminové H1 a serotoninové 5-HT<sub>2C</sub> receptory. Zvýšení hmotnosti je spojeno s rozvojem hyperlipidémie a inzulinové rezistence. Některá antipsychotika 2. generace však působí inzulinovou rezistenci a elevaci triglyceridů, která není vysvětlitelná váhovým přírůstkem. Byl také pozorován rychlý rozvoj diabetu v souvislosti s nasazením antipsychotik, který stejně rychle vymizel po ukončení jejich podávání (Koller a kol., 2001). V animálním modelu působil olanzapin oproti placebo zvýšené ukládání energie do tukové tkáně s nárůstem viscerální adipozity, závažnou inzulinovou rezistenci, která nebyla adekvátní nárůstu hmotnosti, a také oblenění fyziologické reakce beta buněk pankreatu na inzulinovou rezistenci. Risperidon nevedl k tak výraznému nárůstu adipozity a neovlivňoval funkci beta buněk (Ader a kol., 2005). Je tedy zřejmé, že antipsychotika ovlivňují energetický metabolismus i jinými mechanismy, než pouze ovlivněním apetitu – působí i na výdej energie a metabolismus proměny látek. Uvedená data také dokládají, že se jednotlivé preparáty mezi sebou v těchto účincích liší. V literatuře jsou popsány případy náhlého rozvoje diabetické ketoacidózy po nasazení některých antipsychotik (Melkersson a Dahl, 2004). Zde by se mohl uplatňovat anti-muskarinový nežádoucí účinek. Za normálních okolností je vyplavení inzulinu regulováno cholinergními neurony parasymptiku inervujícími pankreas, které stimulují M3 receptory na beta buňkách pankreatu. Pokud tedy antipsychotikum blokuje M3 muskarinové receptory, může vést ke sníženému vyplavování inzulinu (Stahl a kol., 2009). Vysvětlení ostatních účinků antipsychotik na glukózový a lipidový metabolismus již není tak zřejmé. Někteří autoři uvažují o existenci tzv. „receptoru X“ v játrech, svalech a tukové tkáni, který zprostředkuje sníženou citlivost tkání k inzulinu (Stahl a kol., 2009). Ve skutečnosti také antagonismus na 5HT<sub>2C</sub> receptorech zvyšuje inzulinovou rezistenci a snižuje utilizaci glukózy kosterním svaelem, co přispívá k rozvoji diabetu. Mezi další diskutované mechanismy patří centrální působení přes D2 receptory, změny hladin adipokinů nebo ovlivnění periferního dopaminergního systému (Ader a kol., 2005; De Hert a kol., 2011a; Scigliano a Ronchetti, 2013). Periferní dopaminergní systém je významným modulátorem endokrinního a kardiovaskulárního systému, s receptory uloženými v srdci, ledvinách, nadledvinkách, játrech, pankreatu a cévách. Aktivace periferních D2 receptorů inhibuje vyplavení noradrenalinu z nervových zakončení a adrenalinu z dřeně nadledvin. Všechna antipsychotika se ve větší či menší míře vážou na D2 receptory, čím inhibují účinek dopaminu na mediátory

sympatiku. Výsledkem jsou vysoké hladiny cirkulujícího noradrenalinu a adrenalinu, které ruší anabolický efekt inzulinu, podporují proměnu jaterního a svalového glykogenu na glukózu, inhibují vyplavení inzulinu z pankreatu, snižují využití glukózy tkáněmi a stimulují lipolýzu. Následkem je inzulinová rezistence, zvýšení hladin LDL cholesterolu a snížení HDL cholesterolu v séru (Scigliano a Ronchetti, 2013).

**Tabulka 5.** Souhrn nežádoucích účinků antipsychotik druhé generace (upraveno dle: Masopust a Tůma, 2006).

	Hmotnost	Lipidy	Glykémie	PRL	QTc	EPS	Sedace
Klozapin*	++++	+++	+++	0	0	0	++
Olanzapin	++++	+++	+++	0/+	0	0/+	+
Quetiapin	++	+ ?	++	0	0	0	++
Zotepin	++	?	?	++	?	++	+
Risperidon	++	+	++	+++	0	+ / ++	+
Ziprasidon	0/+	0	0	0/+	++	0/+	0/+
Sertindol	+	0 ?	0/+ ?	0/+	+++	0	0/+
Aripiprazol	0	0	0	0	0	0	0
Amisulprid	+	0	0	+++	0	++	+

PRL – prolaktin, QTc – QTc interval na elektrokardiogramu, EPS – extrapyramidové poruchy

\*vyšší riziko agranulocytózy, záchvatů, myokarditidy a kardiomyopatie

**Tabulka 6.** Rozdělení antipsychotik podle receptorového profilu (upraveno dle: Švestka, 2004).

Farmakodynamický účinek	Antipsychotika	Blokáda receptorů				
		D2	5HT2	$\alpha_1$	H <sub>1</sub>	M
Selektivní antagonisté D2/D3 receptorů	amisulprid	++				
	sulpirid	++				
Antagonisté serotoninových a dopaminových receptorů (SDA)	ziprasidon	++	+	+		
	iloperidol	++	+	+		
	sertindol	++	+	+		
	risperidon	++	+	+	±	
Multireceptorová	quetiapin	+	+	+	+	

antagonisté (MARTA)	olanzapin	++	+	+	+	+
	zotepin	++	+	+	+	±
	clozapin	+	+	+	+	++
Dualisté D2/D3 antagonisté 5HT2 receptorů	dopaminových receptorů a serotooinových receptorů	aripiprazol	+	+	±	

D2, D3 – dopaminové, 5HT2 – serotoninové,  $\alpha_1$  – alfa-adrenergní, H<sub>1</sub> – histaminové, M – muskarinové

Kromě mechanismu spojeného s váhovým přírůstkem a glukózovou dysregulací se zdá, že existuje nezávislý mechanismus působení antipsychotik na zvýšení kardiovaskulárního rizika. V rozsáhlých epidemiologických studiích vyšší dávky antipsychotik predikují vyšší riziko úmrtí na cerebrovaskulární příhodu nebo onemocnění koronárních tepen (Osborn a kol., 2007). Obdobné s dávkou související zvýšení rizika bylo popsáno u náhlé srdeční smrti, která je u pacientů se schizofrenií 3x častější oproti obecné populaci (Ray a kol, 2009; De Hert a kol. 2011a). Náhlá srdeční smrt je dávana do souvislosti především s prodloužením QTc intervalu na povrchovém EKG. QTc interval (QT interval korigovaný na tepovou frekvenci) reprezentuje depolarizaci a repolarizaci srdečních komor. Jeho normální hodnoty jsou závislé na věku a pohlaví jedince. Prodloužení QTc nad 500 milisekund nebo o 60 milisekund v porovnání s hodnotou před nasazením léku je rizikové pro vznik tachyarytmií typu torsades de pointes (TDP). TDP je vzácná, ale závažná komorová tachyarytmie, která může vést k synkopě, oběhové zástavě a nebo náhlé smrti. Může být spojena s vrozeným prodloužením QT intervalu na podkladě mutace genů pro srdeční iontové sodíkové a draslíkové kanály nebo s podáváním látek prodlužujících myokardiální repolarizaci. Nejčastěji je však způsobena kombinací několika faktorů (např. léky + minerálová dysbalance + organické onemocnění srdce) (Behr a Roden, 2013). Rizikové faktory pro prodloužení QTc intervalu a vzniku TDP jsou vyjmenovány v Tabulce 7. Za léky navozené TDP zodpovídají v největší míře anti-arytmika třídy I a III, jako quinidin, sotalol nebo dofetilid. Ve studiích bylo riziko TDP při užívání těchto léků 1-3 %. U mnoha dalších léků, včetně ne-kardiologických byl zjištěn vliv na prodloužení QTc intervalu, ale pouze část z nich je spojována s rozvojem TDP. Mezi ne-kardiální léky schopné vyvolat TDP patří kromě antipsychotik i antihistaminika (terfenadin a astemizol), antibiotika a

chemoterapeutika (makrolidy a chinolony), gastrointestinální léky (cisaprid a domperidon). Odhadovaná incidence TDP a náhlé srdeční smrti je však u těchto preparátů oproti anti-arytmikům mnohonásobně nižší, a to 1-10 na 100 000 obyvatel (Behr a Roden, 2013). Na druhé straně, vzhledem k počtu pacientů, kteří tyto léky užívají, je absolutní počet ohrožených jedinců signifikantní. Výskyt TDP byl také hlášen po přidání preparátu ovlivňujícího eliminaci léku prodlužujícího QT interval, např. interakcí s cytochromem P450 (CYP) 3A4 a 2D6 (Behr a Roden, 2013). Antipsychotika ve většině případů ovlivňují iontové kanály v srdci a prodlužují QTc interval. Z antipsychotik první generace nese nejvyšší riziko thioridazin a z druhé generace pak ziprasidon a sertindol (Haddad a Anderson, 2002; De Hert a kol., 2011a). Na základě dat ze systému hlášení nežádoucích účinků FAERS (FDA Adverse Events Reporting System) patří mezi antipsychotika s vysokým torsadogenním signálem (tj. s dostatečným počtem hlášení TDP / QT abnormalit a náhlé srdeční smrti po korekci na komedikaci) amisulprid, chlorpromazin, clozapin, haloperidol, olanzapin, quetiapin, risperidon a ziprasidon (Raschi a kol., 2013). Thioridazin ani sertindol nebyly do analýzy pro zákaz preskripce v USA zařazeny. Rozdělení antipsychotik podle rizika vyvolání TDP uvádí Tabulka 8.

**Tabulka 7.** Klinické rizikové faktory spojené se zvýšeným rizikem prodloužení QT a torsades de pointes (upraveno podle Behr a Roden, 2013).

Ženské pohlaví
Organické onemocnění srdce
<ul style="list-style-type: none"> <li>• městnavé srdeční selhání</li> <li>• hypertrofická kardiomyopatie</li> <li>• několik hodin po konverzi fibrilace síní na sinusový rytmus</li> </ul>
Kongenitálně prodloužený QT interval (může být klinicky němý)
Bradykardie a poruchy převodu
Elektrolytová dysbalance
<ul style="list-style-type: none"> <li>• hypokalémie</li> <li>• hypomagnesémie</li> <li>• hypokalcémie</li> </ul>
Zvýšená biologická dostupnost léku prodlužujícího QT interval
<ul style="list-style-type: none"> <li>• změněná funkce specifické izoformy cytochromu P450, genetické varianty</li> </ul>

- lékové interakce (blokátory enzymů cytochromu P450)
- onemocnění jater
- změněná funkce ledvin nebo jater (pro léky s renální exkrecí nebo metabolizované v játrech)

**Tabulka 8.** Antipsychotika spojená s prodloužením QT intervalu a/nebo výskytem TDP, rozdělená podle míry rizika (upraveno podle: Behr a Roden, 2013).

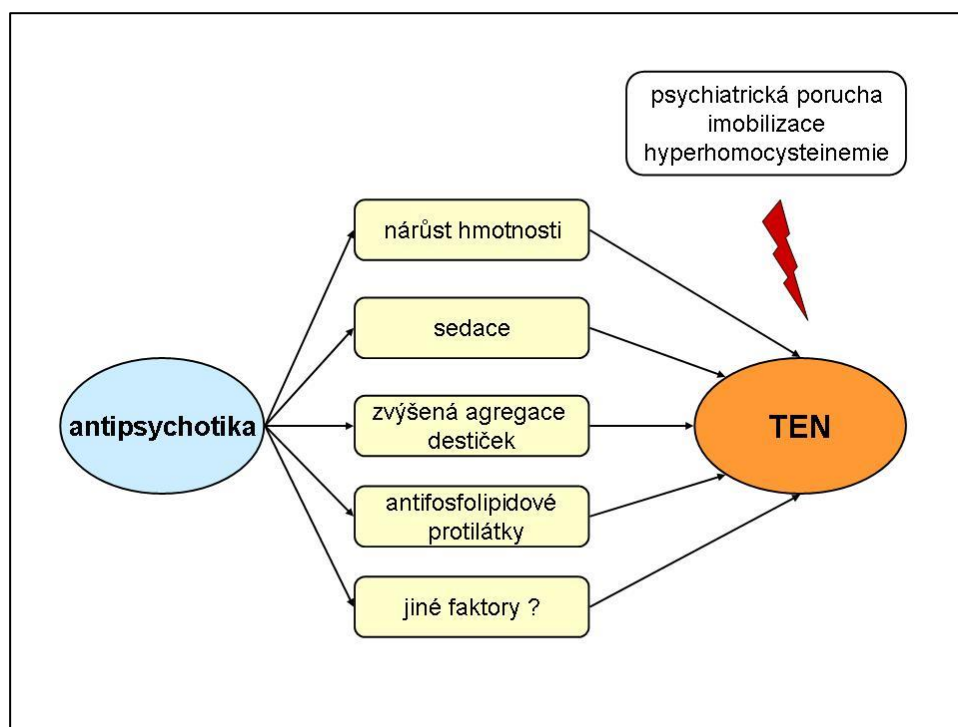
<b>Léková skupina</b>	<b>Vysoké riziko:</b> časté hlášení TDP	<b>Střední riziko:</b> hlášen výskyt TDP	<b>Nízké riziko:</b> TDP pouze v souvislosti s předávkováním, jinými léky nebo rizikovými faktory	<b>Nízké riziko:</b> pouze prodloužení QT intervalu nebo vzácné TDP pouze při dalších rizikových faktorech
FGA	thioridazin chlorpromazin haloperidol droperidol	pimozid		trifluoperazin prochlorperazin flupentixol flufenazin zুক্লোপেন্টিক্সল
SGA		sertindol	amisulprid ziprasidon risperidon olanzapin	paliperidon quetiapin

FGA – antipsychotika první generace, SGA – antipsychotika druhé generace

Ohledně zvýšeného kardiovaskulárního rizika je významný i vztah antipsychotické léčby a žilního tromboembolismu, podpořený výsledky rozsáhlých epidemiologických studií. Nejvyšší riziko bylo zaznamenáno u clozapinu, olanzapinu a nízko-potentních antipsychotik první generace (Jonsson a kol., 2012). Potenciální etiopatogenetické faktory rozvoje tromboembolické nemoci při léčbě antipsychotiky jsou sedace, obezita, zvýšená aktivace a agregace trombocytů, elevace hladin fosfolipidových protilátek, hyperhomocysteinémie a hyperprolaktinémie (Masopust a kol., 2012). Schématické zobrazení zapojení antipsychotik do procesu trombogeneze viz. Obrázek 1. Obezita mechanicky zvyšuje nitrobřišní tlak a snižuje rychlost žilního

návratu. Tím spolu se sedací vede k žilní stáze jako jednomu z hlavních faktorů působících v patogenezi žilní trombózy. Navíc obezita produkcí prozánětlivých, proaterogenních a pro-trombotických působků potencuje i další faktor z tzv. Virchowovy triády, a to hyperkoagulační stav. Zejména tukovou tkání produkovaný IL-6, TNF- $\alpha$  a PAI-1 působí významně protrombogenně. PAI-1 byl spojen s výskytem TEN i po korekci na BMI (Borch a kol., 2011). Mnoho antipsychotik inhibicí D2 receptorů působí zvýšení hladiny prolaktinu. Jsou to zejména antipsychotika první generace, z druhé generace má nejvyšší riziko hyperprolaktinémie risperidon a amisulprid (Leucht a kol., 2007). Prolaktin je hormon primárně zodpovědný za indukci lobuloalveolárního růstu prsní žlázy a tvorbu mléka po porodu, ale ovlivňuje i další fyziologické procesy v organismu. V procesu trombogeneze může cestou proteinkinázy C potencovat agregaci krevních destiček (Urban a kol., 2007). Blokace 5HT<sub>2A</sub> receptorů a ovlivnění funkce serotoninu je dalším z mechanismů, kterým mohou antipsychotika cestou zvýšené agregace trombocytů narušovat rovnováhu koagulačních dějů (Masopust a kol., 2012).

**Obrázek 1.** Možné mechanismy zapojení antipsychotik v etiopatogenezi TEN (Masopust, 2009).



Vzácné kardiální nežádoucí účinky (myokarditida a kardiomyopatie),



asociované s některými antipsychotiky, mohou také přispívat k vyšší kardiovaskulární mortalitě pacientů léčených těmito preparáty. Ve WHO databázi měl clozapin ze všech léků nejvyšší počet hlášení (231 případů) ohledně podezření na léky zapříčiněnou myokarditidu. Mezi antipsychotika s vyšším počtem hlášení (nad 10) patřila risperidon, chlorpromazin, a haloperidol (Coulter a kol., 2001). Nálezy z animálních studií s arteficiálně vyvolanou myokarditidou a kardiomyopatií svědčí pro přímé toxické působení antipsychotik na myokard. U clozapinu se předpokládá vyvolání akutní IgE zprostředkované hypersenzitivní reakce myokardu nebo hypereozinofilní myokarditidy (Timour a kol., 2012).

### **Schizofrenie jako nezávislý kardiovaskulární rizikový faktor**

Schizofrenie je někdy nazývána „život zkracujícím onemocněním“. Kilbourne a kol. (2009) provedli retrospektivní analýzu dat z největšího amerického zdravotního šetření u 147 193 vojenských veteránů a zjistili, že diagnóza schizofrenie či psychózy schizofrenního okruhu byla nezávislým rizikovým faktorem pro úmrtí na kardiální onemocnění.

Přítomnost určitých kardiovaskulárních rizikových faktorů je u pacientů se schizofrenií zaznamenána již na počátku onemocnění, tj. ve velmi mladém věku a ještě před započetím antipsychotické léčby. Multicentrická holandská prospektivní studie zjistila u pacientů s první epizodou psychózy relativně vyšší podíl intra-abdominálního tuku v porovnání se subkutánní tukovou výstelkou, co je považováno za významný kardiovaskulární rizikový faktor (De Hert a kol., 2009). Až 21 % těchto pacientů mělo také zvýšenou hladinu cholesterolu v séru. U neléčených pacientů s první epizodou schizofrenie byla popsána oproti kontrolní skupině vyšší hladina glukózy, inzulinu a kortizolu nalačno a narušená glukózová tolerance (Ryan a kol., 2003; Spelman a kol., 2007). I když recentní meta-analýza tyto nálezy nepodpořila (Mitchell a kol., 2013), je tato informace zajímavá v kontextu recentně velmi často diskutovaných poruch imunitního systému jako významné součásti patogeneze schizofrenie. U pacientů se schizofrenií jsou konzistentně popisovány změny hladin cytokinů v séru. Část těchto změn souvisí s akutním stavem nemoci (tzv. state markers), tj. jsou přítomny pouze u první epizody nemoci a při exacerbacích psychózy. Jde o IL-6, IL-1 $\beta$  (interleukin – 1 beta) a TGF- $\beta$  (transformující růstový faktor beta). Naproti tomu hladiny IL-12 (interleukin 12), IFN- $\gamma$  (interferon gama), TNF- $\alpha$  a sIL-1R (solubilní receptor pro interleukin 1) (tzv. trait markers) zůstávají

zvýšené v celém průběhu nemoci (Smyth a Lawrie, 2013). Pro-zánětlivý stav organismu může na úrovni centrální nervové soustavy (CNS) působit zánět a degeneraci neuronů s rozvojem neurodegenerativního onemocnění a na periférii vyvolat změny glukózového a lipidového metabolismu, a tímto i dalšími mechanismy vést ke vzniku kardiovaskulárních chorob (Steiner a kol., 2012). Schematické znázornění souvislostí mezi schizofrenií, zánětem a kardiometabolickými nemocemi viz Obrázek 2.

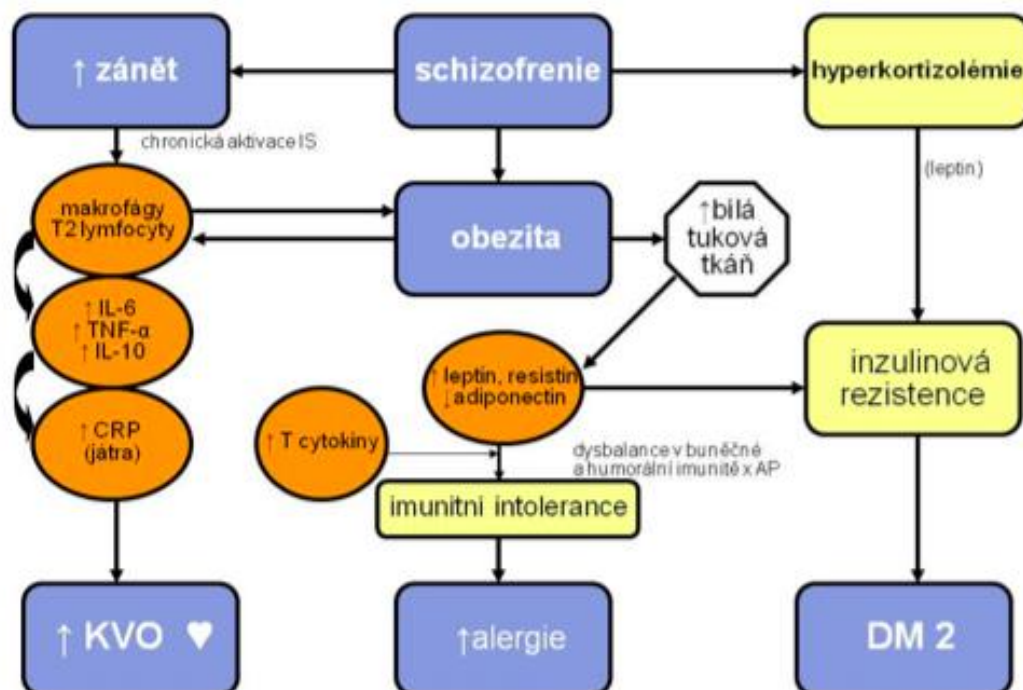
Role zánětu, souvisejících poruch neurogeneze, a role neurodegenerace v etiopatogenezi schizofrenie je podpořena observačními, zobrazovacími, genetickými i post-mortem studiemi (Leonard a kol., 2012; Na a kol., 2014). Již mnoho let se množí pozorování, že infekce matky v těhotenství (zejména chřipka, toxoplazmóza a zarděnky) souvisí s vyšším rizikem rozvoje schizofrenie u potomka. Recentní data však naznačují, že centrálně působící cytokiny a aktivace mikroglie, jako hlavního imunitního orgánu CNS, jsou důležité nejenom při rozvoji onemocnění jako takového, ale ovlivňují i průběh, příznaky a prognózu schizofrenie. Příkladem je ovlivnění metabolismu kyseliny kynureninové. Zvýšení hladiny této kyseliny jsou asociovány s hyperaktivitou mezokortikolimbického dopaminergního systému u schizofrenie. Kyselina kynureninová také v mozku blokuje NMDA receptory, které pravděpodobně hrají roli v rozvoji kognitivního deficitu u schizofrenie. U IL-2 (interleukinu 2) a IFN- $\gamma$  bylo popsáno ovlivnění enzymu indolamin-2,3 dioxygenáza a tím zvýšení hladin kyseliny kynureninové (Na a kol., 2014). Výzkum neuronálního zánětu u schizofrenie je však teprve ve stádiu tvorby a testování hypotéz s potřebou dalších studií k potvrzení předběžných závěrů.

Ohledně asociace schizofrenie a periferního zánětu (jako etiologického faktoru zvýšeného KV rizika) je důležité vyloučit, že pozorované změny hladin cytokinů a ostatních markerů zánětu souvisí s již přítomnými komorbidními metabolickými nemocemi, jako obezita, diabetes a dyslipidémie a ne schizofrenií samotnou. Beumer a kol. (2012) zjistili u pacientů se schizofrenií oproti zdravým kontrolám zvýšené sérové hladiny IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, PTX3 (pentraxinu 3), leptinu a adiponektinu. Při použití multifaktorové analýzy zjistili, že IL-1 $\beta$  a IL-6 byly jediné imunologické působky asociované pouze s diagnózou schizofrenie a neovlivněné pohlavím ani přítomností obezity, diabetu, dyslipidémie či metabolického syndromu. Tyto dva prozánětlivé cytokiny mají důležitou funkci v rozvoji či progresi kardiovaskulárních onemocnění. IL-1 $\beta$  je z rodiny IL-1, který se stejně jako IL-1 $\alpha$

váže na IL-1 receptor typu I a má obdobné účinky. Jeho zvýšené hladiny aktivují expresi adhezivních molekul, zvyšují proliferaci hladké svaloviny cév, aktivaci makrofágů a zvyšují vaskulární permeabilitu. Tato kaskáda vede k aterogenezi a destabilizaci plaku. IL-1 také přispívá k endoteliální dysfunkci stimulací vyplavení endotelinu-1, potentního vazokonstrikčního faktoru, a také zprostředkováním tvorby reaktivních kyslíkových radikálů. Spolu s IL-6 je asociován s progresí dysfunkce levé srdeční komory u srdečního selhání (Fearon a Fearon, 2008). IL-6 má anti- i pro-zánětlivé účinky a jeho působení na kardiovaskulární systém je jak pozitivní, tak negativní. Při chronicky zvýšených hladinách však převažuje nepříznivé působení, se zvyšováním inzulinové rezistence a akcelerací aterosklerotických změn (Kanda a kol., 2004).

U neléčených pacientů se schizofrenií byla pozorována zvýšená aktivita sympatiku s vysokými hladinami cirkulujících katecholaminů a kortizolu, pravděpodobně v souvislosti s psychózou-navozeným stresem (Scigliano a Ronchetti, 2013; Girshkin a kol., 2014). Tyto působky ruší anabolický efekt inzulinu a vedou k metabolickým změnám. Noradrenalin a adrenalin podporují proměnu jaterního a svalového glykogenu na glukózu s následkem hyperglykémie, snižují utilizaci glukózy tkáněmi a stimulují lipolýzu. Volné mastné kyseliny spolu s hyperglykemií a sníženou utilizací glukózy vedou k inzulinové rezistenci a narušení rovnováhy lipoproteinů s elevací LDL a snížením HDL cholesterolu. Kortizol dále prohlubuje inzulinovou rezistenci a napomáhá ukládání tuku v oblasti trupu. Zvýšený tonus sympatiku navíc zejména cestou ovlivnění  $\beta_1$ -receptorů vede k hypertrofii myokardu a citlivosti k arytmiím a hraje roli v patogenezi esenciální hypertenze (Scigliano a Ronchetti, 2013).

**Obrázek 2.** Vztah schizofrenie, imunity, obezity, diabetu a kardiovaskulárního onemocnění (upraveno dle: Leonard a kol., 2012).



IL-6 – interleukin-6, TNF-α – tumor nekrotizující faktor alfa, IL-10 – interleukin 10, KVO – kardiovaskulární onemocnění, DM 2 – diabetes mellitus 2. typu

### Zdravotní péče o pacienty se schizofrenií

I přes řadu výzkumů a publikací dokládajících vysoké KV riziko u pacientů se schizofrenií a existenci řady různých vodítek a doporučení je monitorace a léčba kardiometabolických poruch u nemocných se schizofrenií nedostatečná. Z velkého souboru 2463 nemocných schizofrenií z 12 evropských zemí bylo pouze 10,9 % léčeno pro hypertenzi, 7,1 % pro dyslipidémii a 3,5 % pro diabetes 2. typu. Přitom běžným screeningovým vyšetřením zahrnujícím laboratorní odběry a fyzikální vyšetření byla odhalena hyperglykémie u 26 % a dyslipidémie u 70 % pacientů. Neléčenou hypertenzi mělo 39 % schizofreniků. Ve studii CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) zahrnující 1483 pacientů se schizofrenií nebylo léčeno 88 % pacientů s dyslipidemií, 62 % pacientů s hypertenzí a 38 % pacientů s diabetem (De Hert a kol., 2009). Bernardo a kol. (2009) vyšetřili 733 atypickými antipsychotiky léčených pacientů s diagnózou schizofrenie a zjistili nediagnostikovanou hypercholesterolémii u 87,5 % pacientů a neodhalenou hypertenzi a diabetes u dvou třetin pacientů ze souboru.

Důvodem je zejména omezený přístup pacientů se závažnou duševní

chorobou k lékařské péči. Jednou z příčin je nedostatečná motivace, náhled a omezená schopnost sebezpečí pacientů. Na straně druhé je omezená informovanost a obavy v kontaktu s duševně chorými ze strany somatických lékařů a nevyjasněná situace ohledně toho, kdo by měl převzít zodpovědnost za tělesné zdraví pacientů se závažnými duševními poruchami obecně (De Hert a kol., 2011a).

#### **4. METODY STANOVENÍ KARDIOVASKULÁRNÍHO RIZIKA**

##### **Kardiovaskulární rizikové faktory**

Velká část kardiovaskulárních nemocí je podmíněna přítomností rizikových faktorů které mohou být kontrolovány, modifikovány a léčeny. Dle zprávy Světové zdravotnické organizace (WHO, 2009) jsou hlavními rizikovými faktory KV mortality vysoký krevní tlak, kouření, vysoká glykémie, fyzická inaktivita, obezita a vysoká hladina cholesterolu. Neovlivnitelné rizikové faktory jsou věk, pohlaví a rodinná anamnéza KV onemocnění (viz. Tabulka 9). V závěrečné zprávě společnosti National Cholesterol Education Program (NCEP) je dále zdůrazněn LDL cholesterol jako primární cíl terapie snižující riziko onemocnění koronárních cév (The Fifth Joint Task Force, 2012). Role LDL v procesu aterogeneze byla potvrzena u genetických poruch s izolovaně elevovanou hladinou LDL bez přítomnosti jiných KV rizikových faktorů. Také HDL cholesterol je nezávislým KV rizikovým faktorem. Epidemiologická data ukazují, že jednoprocenní snížení hladiny HDL cholesterolu vede k nárůstu rizika onemocnění koronárních cév o 2 – 3 %. Naopak triglyceridy sice mají souvislost s KV onemocněním, ale jejich hladina je ovlivněna mnoha proměnnými, včetně obezity, kouření, nadměrného pití alkoholu apod. Tělesná hmotnost je v odborné literatuře nejčastěji vyjádřena ve formě BMI (body mass index:  $\text{váha(kg)}/\text{výška(m)}^2$ ). Jak obezita ( $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) tak nadváha (BMI od 25 do  $29,9 \text{ kg/m}^2$ ) jsou považovány za významný KV rizikový faktor. Mortalita je nejnižší u BMI 20 –  $25 \text{ kg/m}^2$ . Nižší hodnoty BMI již nejsou z hlediska KV onemocnění protektivní. Měření obvodu pasu a poměru pas – boky jako míry centrální obezity ve studiích lépe než BMI korelovalo s celkovou mortalitou a výskytem diabetu. Nevýhodou je omezená přesnost a replikovatelnost měření, a také nutnost používat jiné jiné prahové hodnoty u odlišných etnických skupin (The Fifth Joint Task Force, 2012). Přehled jednotlivých rizikových faktorů s prahovými hodnotami dle NCEP je uveden v Tabulce 10.

Bohužel nejde stanovit individuální míru rizika KV onemocnění v budoucnu například na základě počtu či hodnot přítomných rizikových faktorů. Kombinace faktorů má totiž na KV riziko větší vliv, než by odpovídalo jejich prosté sumaci (WHO, 2009). Riziko se také liší v závislosti na tom, které KV rizikové faktory se vyskytují souběžně u jednoho jedince – jde tedy skutečně o jejich vzájemné interakce a souběžné působení, než efekt jednotlivých proměnných. Například intervence zaměřená zároveň na 4 KV rizikové faktory (fyzická inaktivita, nezdravá strava, kouření a velké množství alkoholu) byla v obecné populaci spojena s prodloužením předpokládané délky života o 14 let (Khaw a kol., 2008). Studie z obecné populace také dokazují, že tradiční KV rizikové faktory selžou v predikci rozvoje koronární nemoci nebo jiných závažných kardiovaskulárních příhod v 25ti až 50ti procentech (Reriani a kol., 2010; Blum a Nahir, 2013). Kilbourne a kol. (2009) ve své studii asociace kardiální mortality s behaviorálními a klinickými rizikovými faktory u schizofrenie zjistili, že cholesterol se paradoxně zařadil mezi protektivní faktory. I když tato data nebyla replikována, naznačují možnost, že interakce jednotlivých KV rizikových faktorů se u pacientů se schizofrenií a obecné populace liší.

**Tabulka 9.** Rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění.

Ovlivnitelné	Neovlivnitelné
Kouření	Věk
Obezita	Pohlaví
Nedostatek pohybu	Srdeční onemocnění v rodinné anamnéze
Diabetes mellitus	
Vysoká hladina cholesterolu	
Hypertenze	

**Tabulka 10.** Kardiovaskulární rizikové faktory dle NCEP (upraveno dle: The Fifth Joint Task Force, 2012).

Glykémie	> 7 mmol/l
Trygliceridy	> 1,69 mmol/l
Cholesterol	> 5,17 mmol/l
HDL	< 1,03 mmol/l

LDL	$\geq 3,36$ mmol/l
TK	$\geq 140/90$
Obvod pasu – muži	$> 102$ cm
Obvod pasu – ženy	$> 88$ cm
BMI	$\geq 25$

NCEP – National Cholesterol Education Program, HDL – lipoprotein vysoké density, LDL – lipoprotein nízké density, TK – krevní tlak

\* laboratorní parametry musí být odebrány nalačno

Nutnost monitorace a léčby KV rizikových faktorů u pacientů se schizofrenií je reflektována odbornou veřejností tvorbou klinických vodítek. De Hert a kol. (2011b) našli 18 vodítek a doporučení ohledně KV zdraví u schizofrenie, které byly pro tyto účely vytvořeny v letech 2000 až 2010. Kvalita jednotlivých doporučení hodnocená metodou AGREE (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) se významně lišila a pouze čtyři evropská vodítka byla natolik kvalitní, že podle nich lze provádět sledování KV rizika u pacientů se schizofrenií v běžné klinické praxi. Kromě odebrání rodinné a osobní anamnézy zaměřené na KV onemocnění je doporučeno v pravidelných intervalech sledovat tyto parametry: BMI, obvod pasu, hladinu glukózy, triglyceridů, cholesterolu, HDL a LDL cholesterolu nalačno, krevní tlak, EKG a klinické příznaky diabetu. Jednotlivá vodítka se však liší v prahových hodnotách jednotlivých parametrů, a frekvenci sledování uvedených proměnných. Nevýhodou jsou také nedostatečná doporučení ohledně intervence při abnormním výsledku vyšetření (De Hert a kol., 2011b).

V České Republice jsou k dispozici doporučené postupy klinické praxe Psychiatrické společnosti ČLS JEP (Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně) (Češková a kol., 2006) a České Neuropsychofarmakologické společnosti (Seifertová a kol., 2008). Ke zjednodušení monitorace tělesného zdraví pacientů při dlouhodobé léčbě antipsychotiky vytvořili lékaři Fakultní Nemocnice v Hradci Králové internetový modul [www.apsafety.eu](http://www.apsafety.eu) (Masopust a Malý, 2010). Součástí aplikace je automatické vypočtení KV rizika a označení KV rizikových faktorů, a také doporučení následné intervence. Vodítka ohledně sledování KV rizika využívaná v modulu [www.apsafety.eu](http://www.apsafety.eu) (viz. Tabulka 11) vznikla adaptací doporučení pro zlepšení tělesného zdraví pacientů se závažnou tělesnou poruchou vydaných Americkou psychiatrickou společností (De Hert a kol., 2009). Základní intervencí u všech rizikových pacientů je edukace o zdravém životním stylu. U následujících

skupin pacientů je doporučeno interní vyšetření:

- pacienti s prokázaným kardiovaskulárním onemocněním
- asymptomatictí jedinci, u kterých je vysoké nebo velmi vysoké riziko fatální kardiovaskulární příhody v příštích deseti letech (viz. SCORE)
- pacienti se zvýšenými hodnotami izolovaných rizikových faktorů (celkový cholesterol: 8 mmol/l, LDL-cholesterol: 6 mmol/l, krevní tlak: 180/110 mm Hg a vyšší)
- pacienti s diabetem mellitem
- pacienti s obezitou při BMI  $\geq 35$

Dle výsledku vyšetření jsou dále doporučena následující opatření:

- změna monitorování tělesných a laboratorních parametrů
- vyšetření nebo dispenzarizace specialistou (diabetolog, kardiolog, endokrinolog)
- specifická léčba (antihypertenzivum, hypolipidemikum, antidiabetikum)
- zvážení podílu psychofarmak na somatických obtížích, event. změna antipsychotika

**Tabulka 11.** Základní sledované parametry v rámci prevence KV onemocnění u nemocných schizofrenií (upraveno dle: Masopust a Malý, 2010).

Osobní a rodinná anamnéza KV onemocnění, diabetes mellitus, dyslipidemie, hypertenze, náhlá srdeční smrt < 40 let věku v rodině	Minimálně 1x ročně obnovovat anamnestická data
Kouření	Vyšetření provést před započatím antipsychotické léčby, při
Hmotnost, obvod pasu, BMI	normálních hodnotách opakovat po
Laboratorní vyšetření (na lačno)	6, 12 týdnech léčby, dále 1x ročně.
Glykémie	V případě patologických hodnot a vysokého kardiometabolického rizika
Cholesterol, LDL, HDL, triglyceridy	další postup konzultovat
Krevní tlak, pulz (ev. poslechové	s příslušným specialistou.



---

vyšetření hrudníku)

---

EKG

1 x ročně nebo při klinických  
potížích

---

KV – kardiovaskulární, BMI – body mass index, LDL – lipoprotein nízké denzity, HDL – lipoprotein vysoké denzity, EKG – elektrokardiogram

Základním doporučením ve všech odborných vodítkách je edukace pacientů o zdravém životním stylu a jejich motivace ke změně. Strukturovaný program sponzorovaný firmou Eli Lilly and Co., zaměřený na modifikaci stravovacích návyků a zvýšení fyzické aktivity u pacientů s psychotickým onemocněním, prokázal účinnost na redukci váhy jak v krátkodobých, tak dlouhodobých studiích (Chacón a kol., 2011). V Čechách se této problematice u pacientů s psychózou věnovala především Prof. MUDr. Bankovská-Motlová, Ph.D. a MUDr. Eva Kitzlerová, Ph.D. Česká verze zmíněného programu (Program pro dobré zdraví), byla pro pacienty dostupná od roku 2005 ve 13ti centrech po celé republice. Po 4 měsících strukturovaného programu autorky u pacientů s psychózou prokázali signifikantní pokles BMI, a to bez závislosti na užívané medikaci (Kitzlerová a kol., 2008). Bohužel však nebyl sledován vliv této intervence na jiné KV rizikové faktory, kromě váhy. Několik malých studií ve světě potvrzuje alespoň krátkodobý benefit aktivit zaměřených na modifikaci životního stylu na snižování kardiovaskulární morbidity a mortality u pacientů se schizofrenií (Wildgust a Beary, 2010).

## SCORE

Riziko fatální kardiovaskulární příhody v příštích deseti letech lze u pacientů se schizofrenií stanovit podle systému SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), který byl vyvinut společností NCEP v rámci třetího vyjádření z diskusního setkání expertů zaměřeného na prevenci onemocnění koronárních tepen (Adult Treatment Panel III/ ATP III) (Conroy a kol., 2003). Pro Českou populaci byl normogram upraven na základě mortalitních údajů poskytovaných ÚZIS (Ústav zdravotnických informací a statistiky) a hodnot rizikových faktorů ve studiích Czech MONICA a Czech post-MONICA (Cífková a kol., 2010). Riziko je vypočteno na základě věku, hladiny cholesterolu, pohlaví a je vyšší u kuřáků. Čísla v tabulce udávají procento rizika vzniku fatální kardiovaskulární příhody v příštích 10ti letech,

stratifikace rizika je odlišena barevně a za vysoké riziko jsou považovány všechny hodnoty  $\geq 5 \%$ , tj. oblast červené barvy (Obrázek 3).

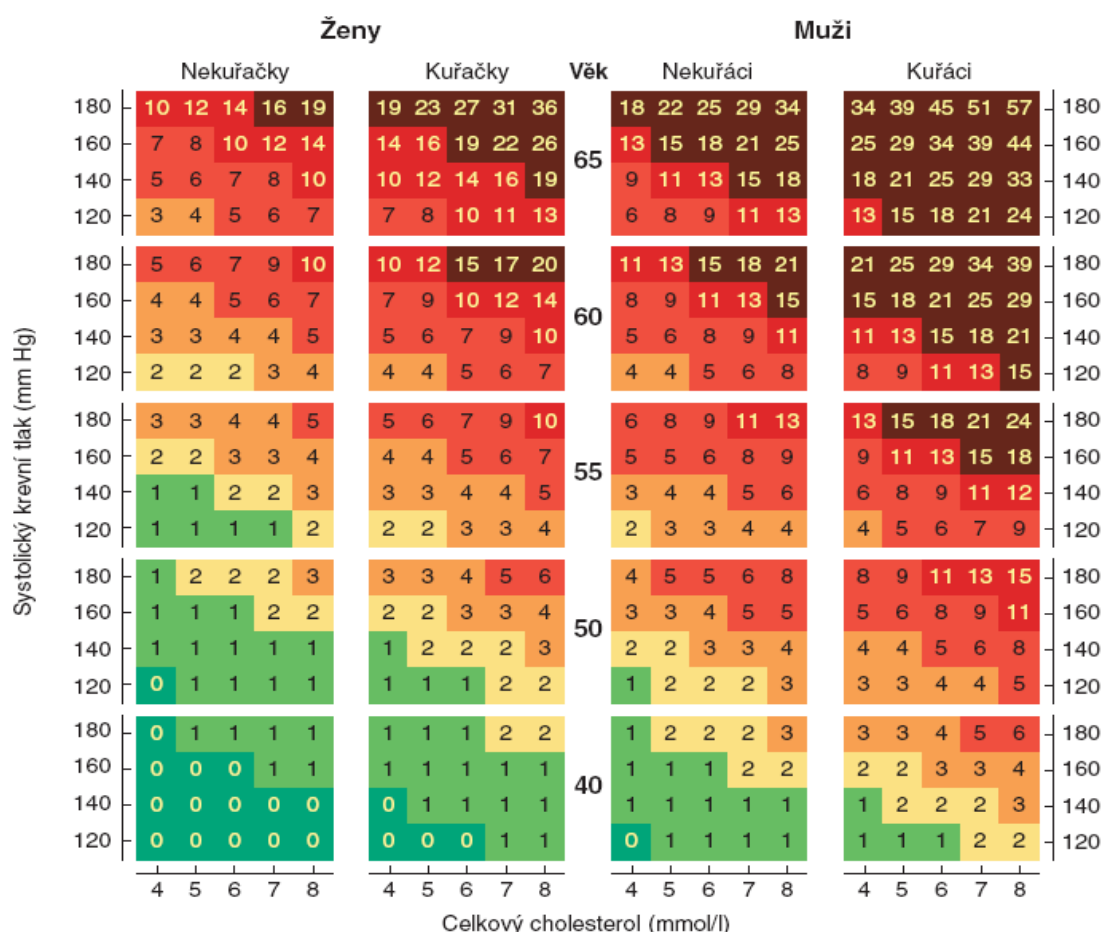
Systém SCORE vznikl na základě konsenzu Evropských kardiologických společností k posouzení kardiovaskulárního rizika u asymptomatických jedinců. Jedinci s již přítomným KV onemocněním, DM 2.typu nebo DM 1.typu s mikroalbuminurií a jedinci s výrazně zvýšenými hodnotami izolovaných rizikových faktorů (celkový cholesterol  $\geq 8 \text{ mmol/l}$ , LDL  $\geq 6 \text{ mmol/l}$ , TK  $\geq 180/110$ ) by měli být automaticky považováni za vysoce rizikové (riziko  $\geq 5 \%$ ) z hlediska výskytu fatální kardiovaskulární příhody do deseti let (Graham a kol., 2007). Jak Evropská, tak Česká asociace lékařských společností pro prevenci KV onemocnění dále vyčleňuje případy, kdy jsou hodnoty absolutního KV rizika vyšší než hodnoty odečtené z tabulky SCORE: u obézních, inaktivních a sociálně deprivovaných osob, u preklinických známek aterosklerózy (zjištěných sonograficky nebo při redukci poměru kotník-paže), u osob s rodinnou anamnézou KV onemocnění, u nízké koncentrace HDL a vysoké koncentrace triglyceridů (TAG), u osob s porušenou glukózovou tolerancí, u zvýšené koncentrace hs-CRP, fibrinogenu, homocysteinu, apolipoproteinu B nebo Lp(a) (Cífková a kol., 2005; Graham a kol., 2007).

Kromě populačně vázané tabulky SCORE bylo vytvořeno tzv. „relativní SCORE“ (viz. Obrázek 4). V této tabulce se riziko fatální kardiovaskulární příhody do deseti let určuje pouze na základě hladiny cholesterolu, hodnoty krevního tlaku a dle kuřáckých návyků. Byla vytvořena k relativnímu zvýšení odečteného rizika u mladých jedinců za účelem posílení časné prevence KV onemocnění (Graham a kol., 2007). Někteří autoři doporučují použití této tabulky pro výpočet rizika u psychiatrických pacientů (De Hert a kol., 2009). Zdůvodněním je, že mladí pacienti se schizofrenií nebo bipolární poruchou jsou ve skutečnosti rizikovější než zbytek stejně staré populace a relativní SCORE tuto skutečnost reflektuje. Na druhé straně se při použití relativního SCORE nerealisticky sníží stanovené riziko u chronických pacientů dlouhodobě léčených antipsychotiky a ztratí se vazba KV rizika na celkovou zátěž populace, ve které pacient žije. Vzhledem k absenci konsenzu ohledně vhodného typu diagramu u duševně nemocných a podhodnocení rizika u mladých pacientů při použití klasického populačně vázaného SCORE, není tato metoda u pacientů se schizofrenií prozatím dobře aplikovatelná. Bernardo a kol. (2009) hodnotili SCORE u 733 pacientů se schizofrenií ve Španělsku. V jejich souboru mělo vysoké ( $\geq 5 \%$ ) riziko fatální KV příhody v příštích 10ti letech 6,5 % pacientů.

V našem souboru 129 ambulantních pacientů s onemocněním schizofrenního okruhu jsme při použití diagramu SCORE zjistili vysoké ( $\geq 5\%$ ) KV riziko u 10 % souboru. Když jsme však SCORE aplikovali pouze u pacientů do 50ti let, nebyl touto metodou identifikován ani jeden pacient s rizikem fatální KV příhody v příštích deseti letech. A přitom na základě posouzení KV rizikových faktorů byli tito pacienti již v riziku rozvoje KV onemocnění (viz. kapitola VLASTNÍ VÝZKUM).

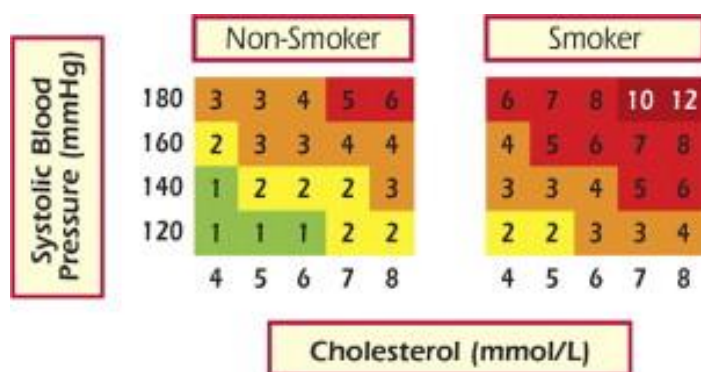
Systém SCORE je i součástí monitorace KV zdraví nemocných na dlouhodobé antipsychotické terapii v modulu [www.apsafety.eu](http://www.apsafety.eu), kde je vypočteno automaticky po zadání požadovaných parametrů (Masopust a Malý, 2010).

**Obrázek 3.** Systém SCORE (upraveno dle: Cífková a kol., 2005).



Stratifikace rizika vzniku fatální kardiovaskulární příhody v následujících deseti letech – tmavě zelená: 0% riziko, světle zelená: 1% riziko, žlutá: 2% riziko, oranžová: 3-4% riziko, červená: vysoké riziko rovné nebo nad 5% - tmavší odstín červené signalizuje vyšší riziko.

**Obrázek 4.** Relativní SCORE (The Fifth Joint Task Force, 2012)



### Metabolický syndrom

Společný výskyt diabetu, obezity a hypertenze je znám už více než 80 let, ale moderní koncept metabolického syndromu vznikl po tom, co Reaven v 90tých letech spojil tyto tři biologické stavy do společného patofyziologického konstruktu (Reaven, 1988). Dle jeho hypotézy je inzulinová rezistence společným podkladem pro abnormality krevního tlaku, HDL cholesterolu, triglyceridů a glukózové tolerance. Následně byla pro účely diagnostiky metabolického syndromu vyvinuta řada diagnostických kritérií s různým řazením výše uvedených rizikových stavů dle důležitosti a s různými prahovými hodnotami rizikových faktorů (Simmons a kol., 2010; Kaur a kol., 2014). Nejpoužívanější definice byly vytvořeny NCEP/ATP III a IDF (International Diabetes Federation) (viz. Tabulka 12). Koncept metabolického syndromu dosáhl extrémní popularity a metabolický syndrom začal být považován za významný prediktor kardiovaskulární morbidity a mortality (Kaur, 2014). Kahn a kol. (2005) našli od roku 1988 do roku 2005 přesně 4 646 publikací o metabolickém syndromu (z toho 3 948 studií na lidských subjektech). Také v klinické praxi začal být metabolický syndrom běžně diagnostikován.

U pacientů se schizofrenií se v závislosti na diagnostických kritériích, pohlaví, věku, národnosti a léčbě prevalence metabolického syndromu pohybuje mezi 19,4 % a 68 % a převyšuje prevalenci stanovenou v příslušné populaci bez psychiatrického onemocnění (De Hert a kol., 2011a). V americké multicentrické studii CATIE se metabolický syndrom u pacientů se schizofrenií vyskytoval ve 42,7 % (oproti 15 – 30 % u běžné americké a evropské populace) (McEvoy a kol., 2005).

Kritické hodnocení a snaha o revizi konceptu metabolického syndromu je však v posledních deseti letech stále výraznější. Výtky ze strany odborníků se týkají

jak samotného označení za „syndrom“ a přesnosti jeho definice, tak jeho etiopatogeneze a přínosu pro monitoraci a léčbu kardiovaskulárních onemocnění (Kahn a kol., 2005; Borch-Johnsen a Wareham, 2010; Simmons a kol., 2010). Medicína většinou definuje syndrom jako: „soubor symptomů a znaků spojený s chorobným procesem a spolu vytvářející obraz nemoci“. Specifické symptomy a znaky přitom vychází ze společného patologického procesu a jejich kombinace nese riziko, které je odlišné od pouhého součtu rizik jednotlivých složek syndromu (Kahn a kol., 2005). Z tohoto pohledu není skutečně možné označovat metabolický syndrom jako syndrom. Raevenem původně předpokládaná inzulinová rezistence jako spojující patofyziologický mechanismus u metabolického syndromu se nepotvrdila. Definice metabolického syndromu zahrnuje rizikové faktory pouze slabě vázané s inzulinovou rezistencí (jako krevní tlak) a naopak nezahrnuje faktory s významnou souvislostí (CRP, adiponektin atd.). Navíc kombinace KV rizikových faktorů uvedených v definici metabolického syndromu nijak nezvyšuje predikci KV onemocnění v budoucnu oproti použití jednotlivých faktorů samostatně. Celkově predikce KV příhod v budoucnu je při použití konceptu metabolického syndromu slabší oproti použití např. diagramu SCORE (Kahn a kol., 2005; Borch-Johnsen a Wareham, 2010). U syndromu je také předpoklad specifické terapie cílené na etiologické faktory. Léčba metabolického syndromu se však nijak neliší od léčby jeho jednotlivých komponent. Navíc koncept metabolického syndromu sebou nese riziko přehlédnutí ostatních KV rizikových faktorů a tím zanedbání preventivní péče. Dle doporučení WHO, Americké diabetologické společnosti a Evropské společnosti pro studium diabetu by měl koncept metabolického syndromu do svého zásadního přepracování sloužit pouze pro edukativní účely a ne jako nástroj pro predikci a monitoraci KV rizika (Kahn a kol., 2005; Simmons a kol., 2010). Zde je přínosnější sledovat jednotlivé KV rizikové faktory a dle individuálního rizika také upravovat léčbu.

**Tabulka 12.** Diagnostická kritéria metabolického syndromu dle NCEP / ATP III a IDF (upraveno dle: Kaur, 2014)

Diagnostická kritéria	NCEP / ATP III (2001)	IDF (2005)
Specifikace	<b>3 z 5 uvedených kritérií</b>	<b>WC + 2 z ostatních kritérií</b>

Váha	WC $\geq$ 102 cm u mužů a $\geq$ 88 cm u žen	Populačně specifická kritéria pro WC
Lipidy	TAG $\geq$ 1,7 mmol/l  HDL $<$ 1,0 mmol/l u mužů nebo HDL $<$ 1,3 mmol/l u žen	TAG $\geq$ 1,7 mmol/l nebo léčba pro TAG  HDL $<$ 1,0 mmol/l u mužů nebo HDL $<$ 1,3 mmol/l u žen nebo léčba pro HDL
Krevní tlak	$>$ 130/85 nebo léčba hypertenze	$\geq$ 130 systolický tlak nebo $\geq$ 85 diastolický tlak nebo léčba hypertenze
Glukóza	Glykémie nalačno $\geq$ 6,1 mmol/l (včetně diabetu)	Glykémie nalačno $\geq$ 5,6 mmol/l (včetně diabetu)

NCEP / ATP III – National Cholesterol Education Program / Adult treatment panel III, IDF – International Diabetes Federation, WC – obvod pasu (waist circumference), TAG – triglyceridy, HDL – lipoproteiny vysoké denzity

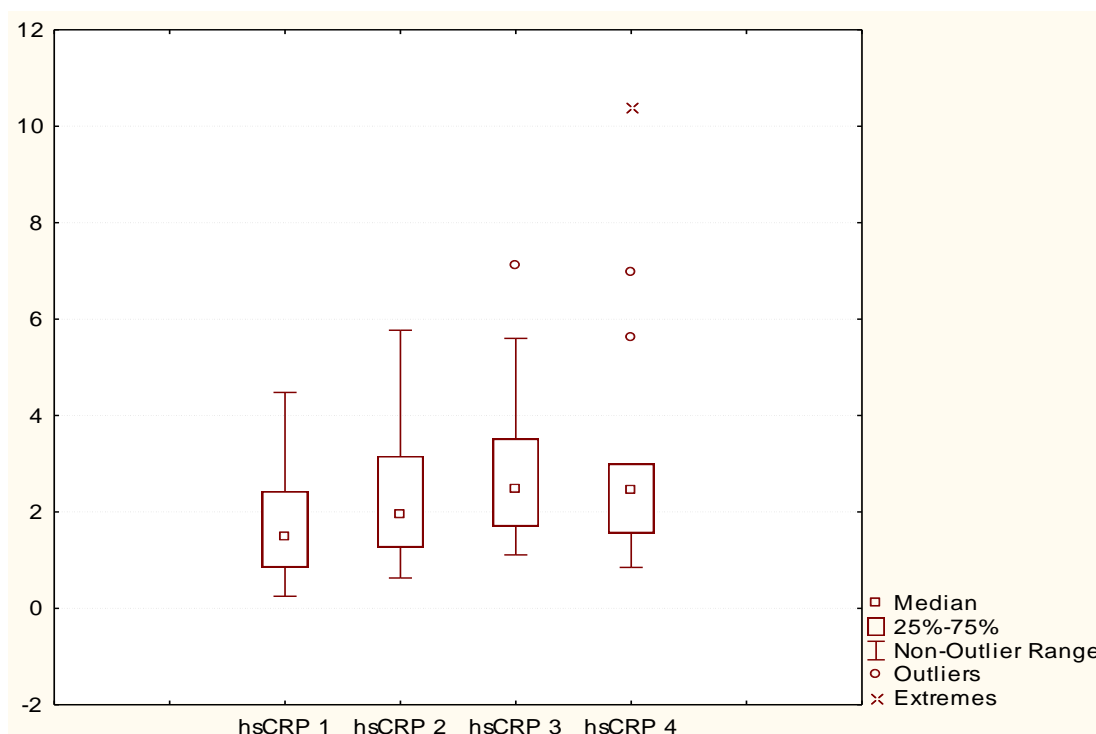
### Nové biomarkery kardiovaskulárního rizika

Každý rok je testováno mnoho potencionálních nových rizikových markerů pro KV onemocnění, ale jakýkoli benefit v predikci fatální kardiovaskulární příhody v příštích deseti letech oproti klasickým KV rizikovým faktorům je nalézán pouze vzácně. Prospektivní 12ti letá švédská studie s 5067 zařazenými subjekty posuzovala využitelnost pěti nových biomarkerů jako doplňku klasických KV rizikových faktorů pro predikci KV rizika. *C-reaktivní protein (CRP)*, *N-terminální pro-B-typ natriuretický peptid (N-BNP)*, *mid-regionální-pro-adrenomedulin*, *lipoprotein-asociovaná fosfolipáza-2* a *cystatin-C* měly pouze minimální přínos v predikci KV rizika oproti využití pouze klasických KV rizikových faktorů. Klasifikace rizika se zvýšila u středně rizikových subjektů, a to zejména identifikací jedinců s nepravděpodobným rozvojem KV onemocnění. Nejlepší kombinace biomarkerů k predikci KV příhody byla kombinace CRP a N-BNP (Melander a kol., 2009).

CRP měřený hypersenzitivní metodou (*hs-CRP*) je ve studiích konzistentně potvrzován jako rizikový faktor integrující metabolické a zánětlivé proměnné, které se účastní vzniku nestabilních aterosklerotických plaků. Jeho prediktivní hodnota byla přibližně stejná jako u klasických KV rizikových faktorů (The Fifth Joint Task Force, 2012). CRP je klasický protein akutní fáze, produkováný játry. Patří do rodiny pentraxinů. Je vysoce citlivým markerem zánětu a poškození tkání. V případě závažné infekce či rozsáhlého poranění tkáně stoupá jeho hladina až 10 000-násobně.

Normální je hodnota do 1 mg/l. Při hodnotách hsCRP  $\geq 3$  mg/l a nepřítomnosti zánětu slouží jako marker KV rizika. In-vitro a animální studie však naznačují aktivní roli CRP v procesu aterogeneze. Ve studiích CRP snižoval expresi mRNA pro endoteliální syntázu oxidu dusnatého, snižoval počet a funkci endoteliálních progenitorových buněk, napomáhal pro-trombogennímu stavu zvýšeným vylučováním tkáňového faktoru a zvýšením aktivity PAI-1 a aktivoval komplementový systém s následkem rozšíření infarktové zóny v modelech infarktu myokardu (Koenig, 2013). V rozsáhlé studii JUPITER, s 17802 zdravými subjekty nad 50 let věku a mediánem sledování 1,9 let, přinesla léčba rosuvastatinem snížení hs-CRP o 37 % a signifikantní snížení KV příhod. Elevace hs-CRP  $\geq 2$  mg/l byl přitom jediný přítomný KV rizikový faktor ve sledovaném souboru (Ridker a kol., 2008). V prospektivním 2-letém sledování pacientů s první epizodou schizofrenie na Psychiatrické klinice ve FN Hradec Králové bylo zvýšení hladiny hs-CRP  $\geq 2$  mg/l zaznamenáno v prvním a druhém roce antipsychotické léčby (Obrázek 5). Toto pozorování odpovídá zvyšování KV rizika u pacientů se schizofrenií léčených antipsychotiky (Malý a kol., 2012 [abstrakt]). Mezi nevýhody využití hs-CRP v běžné klinické praxi patří jeho nízká specifita (zvýšení hladiny také u chronických zánětů apod.), absence korelace mezi hladinou a mírou KV rizika, chybění cílené léčby a vyšší cena vyšetření oproti klasickým KV rizikovým faktorům (The Fifth Joint Task Force, 2012).

**Obrázek 5.** Vývoj hladiny hsCRP v séru pacientů s první epizodou schizofrenie před a v průběhu 2 let po nasazení antipsychotické léčby (Malý a kol., 2012[abstrakt]).



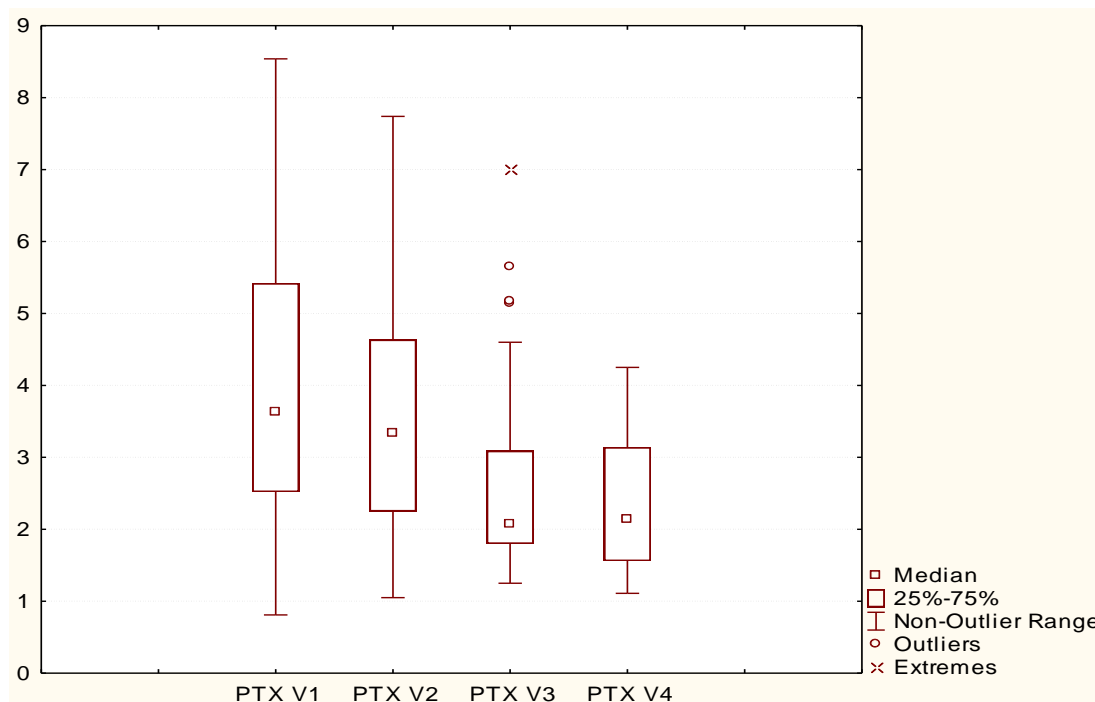
Vizita 1 (před nasazením antipsychotika): hs-CRP 1: 1,5 mg/l (n=36), Vizita 2 (po 3 měsících): hs-CRP 2: 1,9 mg/l (n=28), Vizita 3 (po 12 měsících): hs-CRP 3: 2,5 mg/l (n=23), Vizita 4 (po 24 měsících): hs-CRP: 2,5 mg/l (n=15). V1 – V4: Friedman ANOVA,  $p = 0,002$ .

Dalším z rodiny pentraxinů s vyšší specificitou vůči cévnímu zánětu než má CRP je *pentraxin 3 (PTX-3)*. Pentraxin-3 je na rozdíl od CRP syntetizován lokálně v místě zánětu, a to buňkami endotelu, hladké svaloviny nebo monocyty/makrofágy, za přítomnosti IL-1. Také je v kontrastu s CRP v procesu aterosklerózy součástí protektivních mechanismů cévní obnovy. Ve studiích hladina PTX-3 korelovala s rizikem vaskulárního onemocnění. Zvýšená hladina PTX-3 byla nalezena u pacientů s nestabilní anginou pectoris, infarktem myokardu a srdečním selháním (Varol, 2013). U pacientů s první epizodou schizofrenie byla nalezena signifikantně vyšší hladina PTX-3 oproti párovaným kontrolám ( $p < 0,0001$ ). Po nasazení antipsychotik byl v dalších dvou letech sledování zaznamenán u pacientů pokles hladin PTX-3, nadále však byly signifikantně vyšší než v kontrolní skupině ( $p = 0,045$ ) (Malý a kol., 2012 [abstrakt]) (Obrázek 6). Ohledně využití PTX-3 v klinické praxi platí stejná omezení jako u CRP. PTX-3 může být elevován i v séru pacientů s chronickými zánětlivými nemocemi (např. psoriázou) nebo onemocněním ledvin, není stanovena souvislost mezi hladinou v séru a mírou KV rizika a neexistuje cílená



terapie.

**Obrázek 6.** Vývoj hladiny pentraxinu 3 v séru pacientů s první epizodou schizofrenie před a v průběhu 2 let po nasazení antipsychotické léčby (Malý a kol., 2012 [abstrakt]).



PTX – pentraxin. Vizita1 (před nasazením antipsychotika): PTX V1: 3,7 ng/ml (n=36), Vizita 2 (po 3 měsících): PTX V2: 3,3 ng/ml (n=28), Vizita 3 (po 12 měsících): PTX V3: 2,1 ng/ml (n=23), Vizita 4 (po 24 měsících): PTX V4: 2,1 ng/ml (n=15). V1 – V4: Friedman ANOVA,  $p = 0,00005$ .

*Adiponektin* je adipokin produkovaný tukovou tkání. Na rozdíl od ostatních adipokinů má inzulin-senzitizující, protizánětlivé a celkově kardioprotektivní účinky. Adiponektin inhibuje expresi TNF- $\alpha$  makrofágy a buňkami endotelu a také TNF- $\alpha$  zprostředkované vyplavení endoteliálních adhezivních molekul. U lidí s obezitou, diabetem a onemocněním koronárních cév byla zjištěna nízká hladina adiponektinu v séru (Hui a kol., 2012; Song a kol., 2013). Epidemiologické studie u různých etnických skupin ukazují, že nízká hladina adiponektinu v séru je významný a nezávislý KV rizikový faktor (Kahn a kol., 2005; Hui a kol., 2012). U pacientů se schizofrenií jsou nalézány stejné nebo vyšší hladiny adiponektinu oproti zdravým kontrolám (Jin a kol., 2008). Song a kol. (2013) zjistili elevaci hladin adiponektinu u nemedikovaných pacientů s první epizodou schizofrenie a normální hmotností a navíc pozitivní korelaci adiponektinu s prozánětlivými cytokiny (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ). Zdravé obézní kontroly měly hladiny adiponektinu nižší a korelace s pro-

zánětlivými cytokiny byla negativní. Toto pozorování lze vysvětlit centrálním působením adiponektinu. Receptory pro adiponektin jsou např. u myši nalézány v hypothalamu, mozковém kmeni i kůře. Existují data dokládající, že adiponektin může působit také pro-zánětlivě, tj. stimulovat produkci pro-zánětlivých cytokinů, a to cestou aktivace nukleárního faktoru- $\kappa$ B (Tomizawa a kol., 2008). Nukleární faktor- $\kappa$ B kontroluje expresi genů regulujících široké spektrum biologických procesů v mozku, jako apoptóza, synaptická plasticita, neurogeneze a diferenciace a není vyloučené, že hraje významnou úlohu v etiopatogenezi schizofrenie. Je tedy pravděpodobné, že mechanismus působení adiponektinu je u schizofrenie odlišný oproti běžné populaci. Podobně vyšší hladiny adiponektinu jsou nacházeny i u jiných onemocnění CNS, jako bipolární porucha a Alzheimerova demence (Song a kol., 2013). V našem souboru pacientů s první epizodou schizofrenie byla sérová hladina adiponektinu stejná jako v párované kontrolní skupině a k její změně nedošlo ani v průběhu dvouletého sledování po nasazení antipsychotické terapie (Protopopová a kol., 2015 [abstrakt]).

Z dalších potencionálních biomarkerů existují data pro *homocystein* jako nezávislý rizikový faktor pro KV onemocnění. Klinické využití je problematické pro ovlivnění metabolickými a nutričními proměnnými, a také nízkou účinností specifické terapie (vitaminy skupiny B) (The Fifth Joint Task Force, 2012). Biomarker cévního zánětu fosfolipáza 2 asociovaná s lipoproteinem (*LpPLA2*, *Lipoprotein-associated phospholipase 2*) je ve studiích konzistentně referovaná jako nezávislý rizikový faktor spojený s rupturou plaku a atero-trombotickými příhodami. Vzhledem k vysoké ceně a absenci studií důležitých pro klinické využití jde však prozatím o sekundární marker pro posuzování KV rizika (Vittos a kol., 2012; The Fifth Joint Task Force, 2012).

### **Index kotník – paže**

Index kotník – paže (ABI: ankle-brachial index) je jednoduchý a reprodukovatelný test ke zjištění asymptomatické aterosklerózy periferních cév. Index je vypočten z poměru systolického tlaku nad kotníky (arteria dorsalis pedis a arteria tibialis posterior) a systolického tlaku na paži (arteria brachialis) naměřených Dopplerovou technikou. Patologické hodnoty jsou pod 0,9 a nad 1,4 (kde je již markerem pro kalcifikaci tepen). V obecné populaci predikovala hodnota ABI < 0,9 rozvoj anginy pectoris, infarktu myokardu, městnavého srdečního selhání a mozkové

příhody v budoucnu. Ve studiích hodnota ABI inverzně korelovala s KV rizikem a přidáním k hodnotě Framinghamského skóre zvyšovala jeho přesnost v hodnocení rizika výskytu fatální KV příhody budoucnu (Ankle Brachial Index Collaboration, 2008; The Fifth Joint Task Force, 2012). Unsal a kol. (2013) zjistili u 116 somaticky zdravých pacientů se schizofrenií signifikantně nižší ABI oproti párovaným zdravým kontrolám (1,07 vs 1,16,  $p < 0,001$ ). Síla testu však byla pouze 0,351 a nikdo z nemocných schizofrenií ani kontrolní skupiny neměl hodnotu  $ABI < 0,9$ . V našem souboru pacientů s onemocněním schizofrenního okruhu léčených v ambulanci pro léčbu psychóz Psychiatrické kliniky FN v Hradci Králové (popis souboru viz. kapitola VLASTNÍ VÝZKUM) jsme u 45 vyšetřených pacientů nenalezli ani v jednom případě patologickou hodnotu ABI (Kalnická a kol., 2011 [abstrakt]). Důvodem byl pravděpodobně nižší věk pacientů naší ambulance (medián 37 let) oproti pacientům ve studiích s použitím ABI u obecné populace. Index kotník-paže je markerem preklinické fáze aterosklerózy, a není tudíž dostatečně citlivý na odhalení subklinických stádií této nemoci ve fázi endoteliální dysfunkce u relativně mladých jedinců.

## **5. ENDOTELIÁLNÍ DYSFUNKCE**

Výzkum kardiovaskulárního systému napovídá, že právě endotel a jeho funkce by mohl být tím „ultimátním rizikovým faktorem“, tj. spojením zátěže, kterou veškeré rizikové faktory vytvářejí, a sumy všech vaskuloprotektivních faktorů jednotlivce (Anderson, 1999; Bonetti a kol., 2003). Endoteliální dysfunkce byla pozorována u pacientů s nemocí koronárních tepen, diabetem mellitem typu 2, hypertenzí, obezitou, selháním ledvin a hypercholesterolémií a může sloužit jako časný prediktor kardiovaskulárního onemocnění (Bonetti a kol., 2003; Moerland a kol., 2012; Blum a Nahir, 2013).

### **Endotel a jeho funkce**

Cévní endotel je aktivním parakrinním, endokrinním a autokrinním orgánem, který je nepostradatelný pro regulaci tonu cév a cévní homeostázy. Kromě schopnosti vazodilatace je zdravý endotel také anti-aterogenní, a to účinkem na inhibici agregace a adheze destiček, proliferace buněk hladké svaloviny a adheze leukocytů. Narušení fyziologie endotelu, označované jako endoteliální dysfunkce, je klíčovým jevem při vzniku aterosklerózy a má význam i v progresi této nemoci a při vzniku

aterosklerotických komplikací (Anderson, 1999; Bonetti a kol., 2002).

Lokální mechanismy kontroly cévního tonu jsou závislé na rovnováze mezi vazodilatačními a vazokonstrikčními působky, přičemž nejdůležitějším vazodilátorem je pravděpodobně oxid dusnatý (NO). NO je endotelovými buňkami syntetizován z L-argininu pomocí enzymu NO-syntázy. Poté proniká do buněk hladké svaloviny v cévní stěně a pomocí guanilát cykláz vyvolá vazodilataci. Nejvíce zastoupené látky s opačným, tj. vazokonstrikčním působením jsou endotelin a angiotenzin II. U zdravých lidí je hlavní odpovědí na dráždění endotelu vazodilatace. Vazodilatace je převážně závislá na NO, který je vylučován i v klidových podmínkách, ale předpokládá se, že klidový tonus cév ovlivňují zejména další látky syntetizované endotelem, a to vazokonstrikční endotelin a angiotenzin II a vazodilatační prostacyklin, prostaglandiny a endotelový hyperpolarizační faktor. Taktéž mechanismu vazodilatace se pravděpodobně účastní více působků, zejména při použití metabolických stimulů (Anderson, 1999; Poredos a Jezovnik, 2013).

Pro prevenci aterosklerózy je důležitá protizánětlivá funkce endotelu. Adheze leukocytů na endotelové buňky má význam nejenom v časných fázích aterogeneze, ale významně přispívá i k nestabilitě a ruptuře plaků. V procesu aterosklerózy dochází k up-regulaci adhezivních molekul. Tato up-regulace je mediována množstvím cytokinů, včetně interleukinů, TNF- $\alpha$  a interferonu. Naopak NO adhezi leukocytů inhibuje. NO hraje významnou roli také v procesu adheze a agregace destiček. Inhibuje expresi P-selektinu na krevních destičkách a potlačuje na kalcium-závislou změnu struktury receptoru pro glykoprotein IIb-IIIa, která je nutná pro navázání fibrinogenu. Tím působí antiagregačně a snižuje adhezi trombocytů (Anderson, 1999). Funkce zdravého endotelu shrnuje Tabulka 13 a Obrázek 7.

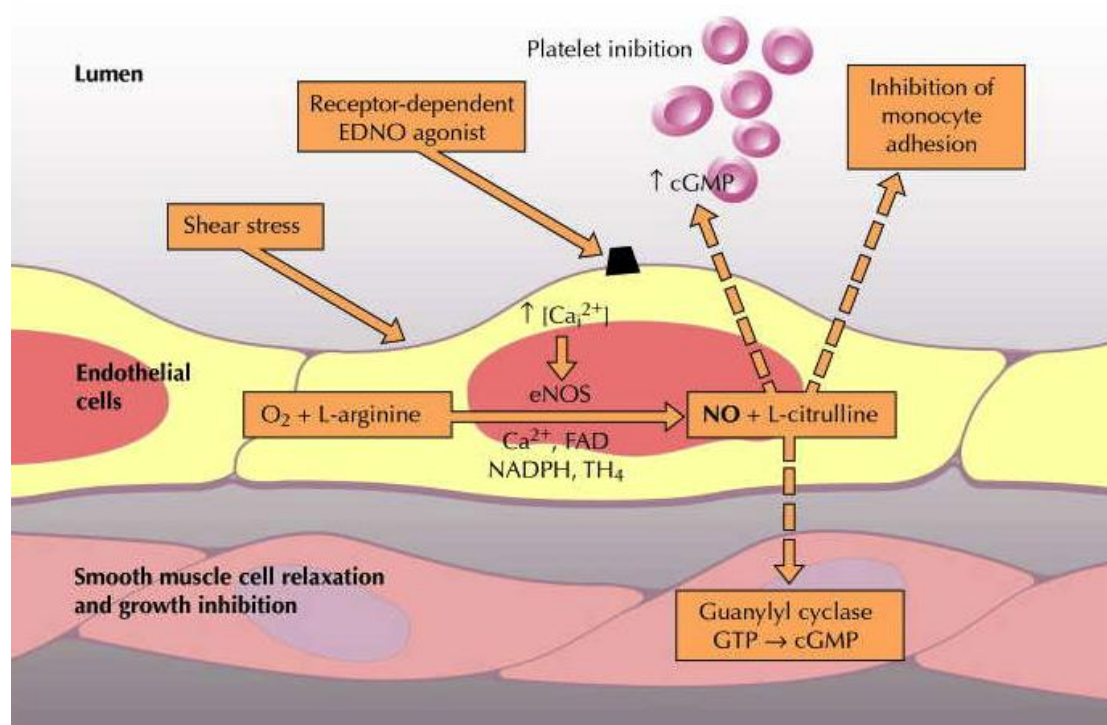
**Tabulka 13.** Funkce zdravého endotelu a mediátory této funkce (upraveno podle: Anderson, 1999)

<b>Funkce</b>	<b>Substance</b>
Vazodilatace / vazokonstrikce	NO, EDHF, PGI <sub>2</sub> / ET-1, Ang II, TXA <sub>2</sub>
Koagulace	PGI <sub>2</sub> , TXA <sub>2</sub> , vWF, fibrinogen, trombomodulin, TF
Fibrinolýza	t-PA, PAI-1
Zánět	P a E selektin, VCAM a ICAM, NF- $\kappa$ B

Adherence erytrocytů	Integriny
Permeabilita	RAGE
Angiogeneze	VEGF, PDGF, TGF- $\beta$

Ang II – angiotenzin II, EDHF – hyperpolarizační faktor endotelu, ET-1 – endotelin 1, ICAM – intercelulární adhezivní molekula, NF- $\kappa$ B – nukleární faktor kappa beta, NO – oxid dusnatý, PAI-1 – inhibitor aktivátoru plasminogenu, PDGF – destičkový růstový faktor, PGI<sub>2</sub> – prostacyklin, RAGE – receptor pro konečné produkty pokročilé glykace, TF – tkáňový faktor, TGF- $\beta$  – transformační růstový faktor beta, t-PA – tkáňový aktivátor plasminogenu, TXA<sub>2</sub> – tromboxan, VCAM – cévní endoteliální růstový faktor, vWF – von Willebrandův faktor

**Obrázek 7.** Funkce zdravého endotelu.



### Mechanismus vzniku endoteliální dysfunkce

Termín „endoteliální dysfunkce“ je nejčastěji používán k označení narušené na endotelu závislé vazodilatace, ale v podstatě zahrnuje veškeré stavy vedoucí k aktivaci endotelu s alterací jeho interakce s leukocyty, trombocyty a regulačními působky (Anderson, 1999).

Většina rizikových faktorů spojených s aterosklerózou a kardiovaskulární morbiditou a mortalitou je asociována také s endoteliální dysfunkcí. Působení mnoha z těchto rizikových faktorů, včetně hyperlipidémie, hypertenze, diabetu a kouření, má

za následek zvýšenou produkci reaktivních kyslíkových radikálů nebo zvýšení oxidativního stresu. Volné kyslíkové radikály snižují dostupnost NO v cévách a tím napomáhají poškození buněk. Proto je právě zvýšený oxidativní stres považován za hlavní proměnnou při vzniku endoteliální dysfunkce a může soužít jako společný patofyziologický mechanismus, kterým rizikové faktory působí na endotel. Pozorování, že se lidi s normální endoteliální funkcí a u pacienti s endoteliální dysfunkcí nemusí zákonitě lišit v profilu kardiovaskulárních rizikových faktorů podporuje význam ostatních modulátorů endoteliální funkce při vzniku endoteliální dysfunkce. Byl prokázán význam lokálních mechanických faktorů (tzv. shear stress), genetické predispozice, stárnutí či zánětu (Bonetti a kol., 2003; Mudau a kol., 2012).

#### KV rizikové faktory a endoteliální dysfunkce:

*Diabetes mellitus typu 1, 2* a inzulinová rezistence jsou úzce spojeny s rozvojem endoteliální dysfunkce. Hlavním mechanismem vzniku endoteliální dysfunkce u diabetu je zvýšení oxidativního stresu (zvýšená tvorba kyslíkových radikálů ( $O_2^-$ ) v důsledku zvýšené exprese NADPH oxidázy) a zvýšená produkce konečných produktů pokročilé glykace (AGEs – advanced glycation end-products). Kromě vychytávání NO, které způsobí jeho sníženou dostupnost a tvorbu peroxynitritu,  $O_2^-$  také modifikuje aktivitu eNOS (endoteliální syntáza oxidu dusnatého) a tím podporuje proliferaci a zánět buněk hladké svaloviny cév. Hyperglykémie vede k neenzymatické glykaci intracelulárních a extracelulárních proteinů a lipidů a tím ke vzniku AGEs. AGEs se jednak kumulují v cévní stěně a snižují aktivitu NO, a také se vážou na specifické receptory (RAGE), exprimované makrofágy, monocyty a buňkami hladké svaloviny cév, s výsledkem amplifikace zánětlivé reakce, zvýšení cévní permeability a oxidativního stresu. Hyperglykémie také aktivuje proteinkinázu C, která snižuje aktivitu eNOS a zvyšuje expresi adhezivních molekul aktivujících endotelové buňky (Avogaro a kol., 2008; Mudau a kol., 2012).

*Hyperlipidémie* vede k narušení funkce endotelu pravděpodobně třemi způsoby: 1) zvýšením aktivity NADPH oxidázy, zvýšením produkce  $O_2^-$  a oxidativního stresu, 2) zvýšením plazmatických hladin asymetrického dimethylargininu (ADMA), endogenního inhibitoru eNOS, 3) oxidací lipoproteinů nízké denzity. Oxidované LDL podporují produkci vazokonstrikčního endotelinu-1, zvyšují expresi adhezivních molekul a chemoatraktorů a migraci a proliferaci buněk hladké svaloviny cév (Anderson, 1999, Mudau a kol., 2012).

U pacientů s *hypertenzí* je opakovaně zjišťována zvýšená produkce reaktivních forem kyslíku, endoteliálních vazokonstrikčních faktorů a snížená dostupnost NO (Mudau a kol., 2012).

*Kouření* je s endoteliální dysfunkcí spojeno skrze oxidativní stres, zapříčiněný jednak volnými radikály v cigaretovém kouři, a jednak facilitací endogenní tvorby reaktivních forem kyslíku aktivací imunitních buněk. Kouření navíc vede ke snížení vaskuloprotektivních lipoproteinů vysoké denzity (Mudau a kol., 2012).

#### Zánět a endoteliální dysfunkce:

Předpokládá se kauzální spojení mezi oxidativním stresem a zánětem. Oxidativní stres posiluje signalizační dráhy zánětu a naopak buňky zánětu zvýšeně produkují  $O_2^-$ . Zánět je zpravidla spojený s nadprodukcí prozánětlivých cytokinů, jako jsou TNF- $\alpha$  a IL-1. Tyto cytokiny nutí makrofágy a cévní buňky exprimovat adhezivní molekuly (např. VCAM-1, ICAM-1, IL-6) s výsledkem stavu aktivace, vedoucího k endoteliální dysfunkci. TNF- $\alpha$  navíc pravděpodobně napomáhá tvorbě reaktivních forem kyslíku ovlivněním NADPH oxidázy a xantin oxidázy (Avogaro a kol., 2008; Mudau a kol., 2012). IL-6 je významný mediátor zvýšené cévní permeability skrze změny ultrastrukturální distribuce tight junctions a morfologických změn tvaru buněk. IL-6 může přispět k endoteliální dysfunkci také up-regulací receptoru pro angiotensin II (Avogaro a kol., 2008). CRP je považován za marker endoteliální dysfunkce a kardiovaskulárního rizika, svým účinkem na down-regulaci transkripce endoteliální NO-syntázy a stimulaci uvolňování endotelinu-1 a IL-6 však také přispívá k jeho patogenezi (Avogaro a kol., 2008).

#### Adipokiny a endoteliální dysfunkce:

Dostupná data ukazují na významnou interakci mezi proteiny produkovanými adipocyty, tzv. adipokiny, a endotelem. Schopnost adipokinů přímo ovlivňovat cévní homeostázu zčásti vysvětluje mechanismus vzniku kardiovaskulárních nemocí u obézních lidí. *Leptin* má široké spektrum účinků na vaskulární homeostázu – in vitro zvyšuje produkci reaktivních forem kyslíku, také stimuluje tvorbu prozánětlivých cytokinů. *Rezistin*, který hraje roli při vzniku inzulinové rezistence a obezity, může stimulovat sekreci endotelinu-1 a vaskulárních adhezivních molekul. *Adiponektin* má naopak antiaterogenní účinek stimulací produkce NO v cévní stěně.

### **Důsledky narušení funkce endotelu**

Endoteliální dysfunkce je v pravém slova smyslu endoteliální aktivace. Tento

původně adaptabilní mechanismus boje s infekčním agens vede za určitých podmínek k cévnímu onemocnění. Dlouhodobé a opakované působení KV rizikových faktorů vede spolu s genetickou predispozicí (tj. vrozenou sníženou kapacitou pro obnovu endotelu) k vyčerpání protektivních a opravných mechanismů endotelu. Schopnost endotelu se obnovovat je velmi důležitá i u endoteliální dysfunkce, kde endoteliální buňky kromě funkce ztrácí také v určitém rozsahu integritu a jsou odplaveny do cirkulace. U zdravého endotelu funguje replikace přilehlých maturovaných endotelových buněk, ale při výraznějším poškození dominuje mechanismus mobilizace cirkulujících progenitorových endotelových buněk z kostní dřeně. Tento mechanismus je však zčásti závislý na NO a je tudíž v přítomnosti KV rizikových faktorů obleněn. KV rizikové faktory navíc dokážou narušit diferenciaci těchto progenitorových buněk na maturované buňky endotelu. Vzhledem k tomu, že cirkulující progenitorové buňky mohou v přítomnosti prozánětlivých cytokinů získat charakteristiky makrofágů či dentritických buněk, a také proto, že jejich množství je dáno geneticky, jsou tyto považovány za významné v patogenezi cévního onemocnění svým vlivem na poškození endotelu i jeho kapacitu k obnově (Deanfield a kol., 2007).

Endoteliální dysfunkce představuje klíčový krok v počátku rozvoje aterosklerózy, ale má význam i při progresi plaků a vzniku aterosklerotických komplikací. Nedostatečná dostupnost NO v cévách má za následek vazokonstrikci a trombózu zapříčiněnou agregací a adhezí trombocytů k cévnímu endotelu. Dále dochází k aktivaci a adhezí leukocytů, aktivaci adhezivních molekul a cytokinů, které zvyšují permeabilitu cévní stěny pro oxidované lipoproteiny a zánětlivé mediátory. Následkem je tvorba plaku a nepříznivé změny struktury cévní stěny, ke kterým přispívá i hyperplazie buněk hladké svaloviny cév v podmínkách nedostatečné produkce NO (Avogaro a kol., 2008; Poredos and Jezovnik, 2012).

### **Vyšetření endoteliální dysfunkce**

Kardiovaskulární nemoci vedou řebříčku příčin předčasné úmrtnosti. Z hlediska včasné prevence je důležitý fakt, že až 50% nových kardiovaskulárně nemocných pacientů nemá vyjádřené klasické KV rizikové faktory. Funkční postižení endotelu, tzv. endoteliální dysfunkce, je přítomno i mnoho let před vznikem strukturálních aterosklerotických změn, detekovatelných ultrazvukem (Blum a Nahir, 2013). Časná diagnostika a intervence již ve stadiu před rozvojem aterosklerózy by



mohla prognózu těchto pacientů zásadně ovlivnit.

Endoteliální funkce je nejčastěji posuzovaná na základě endotelem zprostředkované vazodilatace. Testování zahrnuje farmakologickou nebo fyziologickou stimulaci vyplavení NO nebo jiných vazoaktivních látek. Nejčastěji jsou vyšetřovány periferní arterie, ale v poslední dekádě došlo k vývoji invazivních a neinvazivních metod k vyšetření žilního endotelu (Poredos a Jezovnik, 2013). Interpretace těchto měření má však svá omezení vzhledem k rozdílné regulaci cévního tonu v závislosti na průměru cévy, lokalizaci cévního řečiště a podané látce. Reakce endotelu po podání acetylcholinu, bradykininu či serotoninu je navíc odlišná od reakce na fyziologickou mechanickou stimulaci (Reriani a kol., 2010).

#### Vyšetření endoteliální funkce koronárních cév

V prvních klinických studiích zabývajících se endoteliální dysfunkcí byla funkce endotelu vyšetřována v koronárním řečišti. Invazivní testování koronární endoteliální funkce zahrnuje lokální podání vazoaktivní látky (například acetylcholinu) do koronárního řečiště s následným měřením změn v cévním průměru pomocí kvantitativní koronarografie, případně intravaskulárním ultrazvukem. Podané farmakum aktivuje endoteliální buňky a stimuluje vyplavení NO. U pacientů se zachovalou funkcí endotelu dojde po podání látky k vazodilataci a hyperémii. Naopak, u pacientů s endoteliální dysfunkcí je tento proces narušený a míra vazodilatace je snižena, dokonce někdy dochází k paradoxní vazokonstrikci. Tato technika tedy nese i riziko koronární ischemie. Navíc je drahá a invazivní, proto i když nadále zůstává zlatým standardem při posuzování endoteliální dysfunkce, její využití je omezené (Reriani a kol., 2010; Poredos a Jezovnik, 2013).

K posouzení koronární mikrocirkulace lze využít i neinvazivní zobrazovací techniky, například protonovou emisní tomografii. Detekované zvýšení celkového krevního toku v myokardu po farmakologické či mechanické stimulaci však zahrnuje na endotelu-závislé i -nezávislé mechanismy a vyšetření je proto méně specifické pro posouzení endoteliální dysfunkce (Reriani a kol., 2010).

#### Vyšetření periferní endoteliální funkce

Nejpoužívanější technikou k vyšetření endoteliální funkce je Flow-mediated dilation capability (FMD), tj. neinvazivní ultrazvukové vyšetření změn v průměru brachiální arterie v reakci na krátkodobou arteficiálně vyvolanou ischemii. Prakticky se vyšetření provede tak, že je ultrazvukem změřen průměr brachiální arterie před kubitou, a to v klidu a v průběhu reaktivní hyperémie. Měření má být provedeno na

konci diastoly, co umožní současná monitorace elektrokardiografem. Reaktivní hyperémie je vyvolaná rychlým vypuštěním manžety tonometru umístěné na paži, která byla předtím nafouklá po dobu 5ti minut na vyšší než systolický tlak posuzovaného. U zdravých jedinců s intaktním endotelem by mělo dojít k zvětšení cévního průměru o 10 % a více. FMD je vyjádřením změny diastolického průměru brachiální arterie v průběhu reaktivní hyperémie v porovnání s klidovým průměrem. Snížená FMD odpověď reflektuje narušení NO-mediované a na endotelu-závislé vazodilatační funkce. Protože endoteliální dysfunkce je systémové onemocnění, a byla prokázána korelace mezi cévní odpovědí v koronárním řečišti a na předloktí, můžeme vyšetření FMD použít k posouzení funkčního stavu celého oběhového systému jedince. Ve studiích výsledky FMD korelovaly s invazivním vyšetřením koronárních cév i s tíží onemocnění koronárních cév. Nevýhodou vyšetření je závislost na schopnostech vyšetřujícího (a tím i nízká objektivita), ovlivnitelnost endogenními (diurnální variace) a exogenními faktory (jídlo bohaté na nitráty, cvičení, pití kávy, teplota vyšetřovny) a absence korekce ohledně systémových změn v cévním řečišti. Také existuje diskuze, zda stanovený čas měření průměru arterie v průběhu reaktivní hyperémie (obvykle 60 sekund po vypuštění manžety) skutečně odpovídá době maximální FMD odpovědi (Reriani a kol., 2010; Poredos and Jezovnik, 2013; Blum a Nahir, 2013).

K posouzení cévní reaktivity v klidových podmínkách byla vyvinuta metoda s názvem Low-flow-mediated constriction (L-FMC). Toto vyšetření kvantifikuje snížení průměru cévy na předloktí v reakci na snížení krevního toku. Studie prokázaly absenci korelace mezi L-FMC a FMD, co naznačuje, že za klidový tonus cév a vazodilataci po aktivaci skutečně zodpovídají odlišné mechanismy. Měření L-FMC se většinou kombinuje s FMD k získání komplexní informace o stavu mechanismů kontrolujících cévní homeostázu (Poredos a Jezovnik, 2013). I když nebyl prokázán vztah mezi L-FMC a FMD, výsledky obou měření vykazují asociaci s tradičními kardiovaskulárními rizikovými faktory a tíží onemocnění koronárních tepen. Mohly by teda představovat doplňující informaci k tradičním KV rizikovým faktorům.

#### Reactive hyperaemia-peripheral arterial tonometry

Reactive hyperaemia-peripheral arterial tonometry (RH-PAT) je neinvazivní, automatizovaná technika, založená na pletysmografickém měření amplitudy pulzové vlny (PWA, pulse wave amplitude), která je mírou pulzových objemových změn.

Amplituda pulzové vlny je měřená na prstech rukou pomocí pletysmografických prstových sond, a to před a po reaktivní hyperémii způsobenou krátkou 5ti minutovou okluzí brachiální arterie. Výsledný index (RHI, reactive hyperaemia index) je vypočten jako poměr mezi průměrnou PWA po a před okluzí. Hodnoty naměřené na jedné ruce jsou korigovány na měření na druhé ruce, která slouží jako kontrola na endotelu-nezávislých vlivů. Vliv NO na změny cévního tonu je prominentní právě v cévních anastomózách konečků prstů. Bylo prokázáno, že až 60 % cévní odpovědi na různé stimuly je v této oblasti mediováno NO (Nohria a kol., 2006). Změny krevního toku registrované metodou RH-PAT jsou však indikátorem mikrovaskulární, ne makrovaskulární funkce, jak je tomu u FMD. Předpokládá se proto, že RH-PAT a FMD měří rozdílné specifické funkce endotelu. Dokládají to i nekonzistentní výsledky studií ohledně korelace těchto dvou metod (Kuvin a kol., 2003; Poredos a Jezovnik, 2013; Blum a Nahir, 2013). Naproti tomu byla popsána korelace RH-PAT a endoteliální dysfunkce měřené koronarografií (Bonetti a kol., 2004). V obecné populaci byla ve studii s 270ti pacienty a 7mi letým follow-up nízká reaktivní hyperemie měřená přístrojem EndoPAT nezávislým prediktorem kardiovaskulárních příhod v budoucnu, a to dokonce citlivějším, než Framinghamský skór (Rubinshtein a kol., 2010).

#### Vyšetření žilní endoteliální dysfunkce

Cévní endotel je komponentou, která se účastní v regulaci funkce celého oběhového systému, žil nevynímaje. V žilním systému endotel udržuje homeostázu pomocí kontroly žilního průměru, koagulace, fibrinolýzy a aktivace destiček. Zkoumání patogeneze žilní a arteriální trombózy naznačuje, že právě endoteliální dysfunkce, resp. poškození buněk endotelu, reprezentuje společný patogenetický podklad žilního tromboembolizmu i arteriální trombózy (Poredos a Jezovnik, 2013).

Stanovení žilní endoteliální funkce je oproti vyšetření periferních arterií složitější. Používají se různé invazivní i neinvazivní metody, přičemž nejrozšířenější je minimálně invazivní vyšetření „dorsal hand vein technique“. Tato metoda kvantifikuje cévní odpověď žíly na dorzu ruky po podání různých substancí (acetylcholinu, norepinefrinu atd.). Vlastní měření se provádí pomocí nitrožilního katetru s lineárním transformátorem v podmínkách zvýšeného žilního tlaku vytvořeného pomocí nafouknuté manžety v horní části ruky. Jako všechny techniky pro měření žilní endoteliální dysfunkce, i tato je obtížně reprodukovatelná a v praxi využitelná pouze minimálně (Poredos a Jezovnik, 2013).

### Zobrazovací metody v detekci endoteliální dysfunkce

Jde o experimentální metody, kterých použitelnost v detekci endoteliální dysfunkce *in vivo* u lidských subjektů ještě nebyla ověřena. Používá se světlo vlnové délky 700-900nm a magnetická rezonance, pomocí kterých jsou zobrazeny fluorescenčně značené protilátky proti adhezivním molekulám VCAM-1 (Blum a Nahir, 2013).

### **Léčba endoteliální dysfunkce**

Protože endoteliální dysfunkce předchází vznik a je důležitá i pro progresi aterosklerózy, může včasná intervence předejít vzniku kardiovaskulárních onemocnění, či zmírnit jejich průběh.

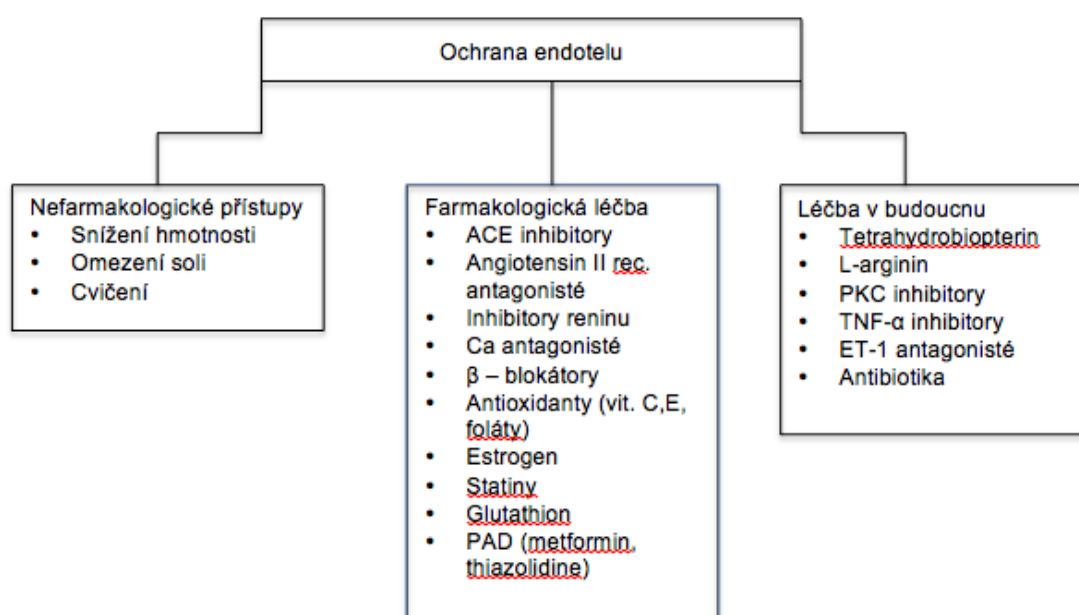
Z nefarmakologických přístupů byl prokázán efekt snížení hmotnosti. Kromě ovlivnění více rizikových faktorů je zde významná i nižší produkce zánětlivých cytokinů tukovou tkání. Také cvičení přispívá úpravě funkce endotelu a to i v koronárních cévách. Je o efekt zvýšeného krevního průtoku, který mechanickým namáháním cévní stěny zvýší vyplavení NO. Cvičení také snižuje oxidativní stres a byl popsán efekt na zvýšení počtu endoteliálních progenitorových buněk. Zvýšený příjem soli vede u některých jedinců k hypertenzi s nižší produkcí NO a endoteliální dysfunkcí. Na druhé straně, protektivní účinek na vyplavování NO byl u sníženého příjmu soli zaznamenán i bez souvislosti s poklesem krevního tlaku (Hirata a kol., 2010).

Z farmak jsou využívány zejména kalciové blokátory, ACE-inhibitory, angiotenzin II. receptoroví antagonisté, statiny, některá perorální antidiabetika, a určitý efekt byl popsán u beta-blokátorů. Kalciové blokátory zvyšují uvolňování NO. Jejich efekt je vysvětlován snížením krevního tlaku, zvýšením krevního toku, antioxidačním účinkem, zvýšením hladiny cévního endotelového růstového faktoru, superoxid dismutázy a bradykininu. ACE-inhibitory významně zlepšují funkci endotelu, a to zejména vlivem na bradykinin a jeho receptor na endoteliálních buňkách. Inhibicí angiotensinu II však také snižují produkci reaktivních forem kyslíku. Angiotensin II receptoroví antagonisté působí na endotel cestou angiotensinu II, ale mají i antioxidační a protizánětlivý efekt a u pacientů s diabetem 2. typu ve studiích zvyšovali množství endoteliálních progenitorových buněk. Zlepšení endoteliální funkce při dlouhodobém podávání statinů je připisováno jejich účinku na krevní lipidy. Statiny však také různými mechanismy (např. stabilizací mRNA

endoteliální NO-syntázy) přímo zvyšují produkci NO v cévách. Antidiabetika zmírňující inzulinovou rezistenci (metformin, thiazolidindiony) také zlepšují endoteliální funkci z důvodu inzulinem stimulovaného vyplavení NO (Hirata a kol., 2010).

Farmakologické, nefarmakologické i plánované formy terapie endoteliální dysfunkce jsou shrnuty na Obrázku 8.

**Obrázek 8.** Léčba endoteliální dysfunkce (upraveno dle Hirata a kol., 2010)



Ca - kalcium, PAD – perorální antidiabetika, PKC - protein C-kináza, TNF- $\alpha$  – tumor necrosis alfa, ET-1 – endotelin 1

## 6. SCHIZOFRENIE A ENDOTELIÁLNÍ DYSFUNKCE

Pacienti se schizofrenií mají v porovnání s obecnou populací vyšší prevalenci kardiovaskulárních onemocnění. Výzkum v této oblasti byl do dnešní doby zaměřen zejména na výskyt metabolického syndromu a kardiovaskulárních rizikových faktorů. U pacientů se schizofrenií existuje pouze minimální množství nedostatečně zpracovaných dat ohledně cévního systému a specificky endoteliální dysfunkce, která je první detekovatelnou abnormalitou u většiny vaskulárních onemocnění (Israel, a kol., 2011; Ellingrod a kol., 2011; Protopopova a kol., 2013; Burghardt a kol., 2014).

Israel a kol. (2011) popsali vyšší výskyt endoteliální dysfunkce u poměrně

mladých (průměrný věk  $31,8 \pm 10,2$  let) neléčených pacientů se schizofrenií. Autoři hodnotili jednorázovým měřením endoteliální funkci u 21 pacientů se schizofrenií bez antipsychotické terapie a 21 kontrol párovaných ohledně věku, pohlaví, váhy a kouření. Pacienti byli bez medikace nejméně 8 týdnů před vyšetřením, všichni byli vyšetřeni za hospitalizace a 16 z nich byli pacienti s první atakou psychózy. Průměrný výsledek PANSS byl 80b. Jako metodu k hodnocení endoteliální funkce použili O2C systém německé firmy LEA, Medizintechnik, který je v praxi používán na měření energetického metabolismu buněk a dostupnosti kyslíku v různých vrstvách tkáně. Autoři systém adaptovali a v kombinaci s reaktivní hyperémií (RH) po okluzi paže ním měřili perfuzi v superficiálním kožním cévním plexu v různých fázích RH. Druhou metodou, pomocí které chtěli posuzovat endoteliální funkci byla spektrální analýza kožní mikrocirkulace. Zde však studie naznačují, že pouze bazální kožní průtok a oscilace kolem 0,01 Hz, ale ne jiné aspekty kožní cirkulace, jsou zprostředkované oxidem dusnatým a tudíž mají výpovědní hodnotu ohledně funkčnosti endotelu (Kvandal a kol., 2003). Autoři hodnotili přístrojem O2C kožní perfuzi během post-okluzivní hyperémie, a zjistili snížení v indexech hyperémie u pacientů oproti kontrolám v 1., 3. a 5. minutě po okluzi při srovnatelném iniciálním po-okluzivním peaku v obou skupinách. Protože právě pozdní fáze hyperémie jsou dle studií signifikantně zprostředkované oxidem dusnatým, přisuzují autoři toto snížení indexů právě endoteliální dysfunkci u pacientů se schizofrenií. Ve studii nebyly nalezeny žádné rozdíly mezi pacienty a kontrolami při spektrální analýze kožního průtoku a ani závislost po-okluzivní hyperémie s položkami škály PANSS. Při snaze o interpretaci dat z této studie je významným nedostatkem nesourodost souboru pacientů, kdy byli zařazeni jak pacienti s první atakou psychózy, tak chroničtí neléčení pacienti, u kterých může být funkce endotelu ovlivněna jak probíhající nemocí, tak v minulosti užívanou medikací. Autoři také nehodnotili a ani nediskutovali potencionální vliv akutního stresu při neléčené psychóze na sledované proměnné, kdy například u IL-6, obvykle elevovaného v akutním stadiu nemoci, byl vliv na endoteliální funkci v literatuře popsán (Mudau a kol., 2012). Pro porovnání s výsledky ostatních studií je komplikací také použití metod, které nejsou originálně sestavené k hodnocení endoteliální funkce (O2C systém), nebo pro hodnocení této funkce nemají v literatuře oporu (spektrální analýza kožního cévního průtoku).

Ellingrod a kol. (2011) zjistili u léčených pacientů se psychózou prevalenci endoteliální dysfunkce 50 %. Autoři v této studii jednorázově vyšetřili 83 pacientů

s diagnózou z okruhu schizofrenie. Věk pacientů se pohyboval mezi 22 a 70ti lety (průměr: 46 let). Všichni byli léčeni antipsychotiky, přičemž 18 pacientů užívalo dvoukombinaci antipsychotik, 22 pacientů mělo kromě antipsychotické léčby i stabilizátor nálady a 38 pacientů užívalo antidepresivum. V posuzovaném souboru naplnilo 44 % pacientů ( $n = 36$ ) kritéria pro metabolický syndrom dle NCEP / ATP III a 59 % pacientů ( $n = 49$ ) v době vyšetření pravidelně kouřilo cigarety. Endoteliální dysfunkce byla posouzena na základě RH-PAT za použití certifikovaného přístroje EndoPAT 2000 (Itamar Medical Inc, Israel). Dále autoři u pacientů hodnotili na základě dotazníku jídelníček, ze kterého vypočetli průměrný kalorický příjem a příjem folátů a vitamínu B12 ve stravě (Nutrition Data System for Research Software vyvinutý v Nutrition Coordinating Center na Univerzitě v Minnesotě) a týdenní průměrnou fyzickou aktivitu pomocí dotazníku Total Activity Measure 2. Z laboratorních proměnných hodnotili hladinu folátů, vitamínu B12, homocysteinu, glukózy, inzulinu, hemoglobínu A1c, lipidů (cholesterolu, HDL, LDL) a leptinu. Navíc autoři u pacientů provedli genotypizaci na varianty genů folátového metabolismu MTHFR a COMT, specificky na MTHFR 1298A/C a 677 C/T a COMT Val158Met varianty. Endoteliální dysfunkce (RH-PAT index  $< 1,67$ ) se vyskytovala až u 50 % pacientů v hodnoceném souboru ( $n = 41$ ), přičemž průměrný RH-PAT index byl  $1,76 \pm 0,51$ . Autoři tuto hodnotu zhodnotili jako nízkou oproti běžné populaci, kontrolní párovaný soubor však nezkoumali. Výsledky srovnali pouze s hodnotou  $2,05 \pm 0,43$  naměřenou v mladším (průměrný věk 38 let) souboru zdravých dobrovolníků, participujících v jiné studii, s průměrně nižším BMI o 7 jednotek. S použitím regresního modelu (a chi-square analýzy pro dichotomické proměnné) nenalezli autoři souvislost mezi RH-PAT indexem a věkem, rasou, pohlavím, kouřením, užíváním atypických antipsychotik (ale pouze ovlivňujících hmotnost – ziprasidon a aripiprazol nezahrnuli do analýzy), fyzickou aktivitou, poměrem pas-boky nebo diagnózou metabolického syndromu. Endoteliální dysfunkce korelovala pouze s vyšším BMI pacientů, a také byl nalezen pozitivní vztah mezi RH-PAT indexem a denním příjmem omega-3 mastných kyselin (i po kontrole ohledně věku a fyzické aktivity), ale pouze u pacientů, kteří nebyli léčeni atypickými antipsychotiky, z čeho autoři vyvodili závěr, že atypická antipsychotika ruší kardioprotektivní vliv omega-3 mastných kyselin. Ohledně farmakogenetické analýzy, zde autoři našli signifikantní vztah mezi endoteliální dysfunkcí a COMT Val alelou, kdy až 60 % nositelů této alely naplnilo kritéria pro endoteliální dysfunkci, na

rozdíl od 0 % ve skupině s Met/Met variantou. Ve studii nebyl posuzován vztah mezi psychickým stavem pacientů (hodnoceným škálou PANSS apod.) a endoteliální funkcí. Dalším nedostatkem snižujícím validitu jinak významných nálezů je nesourodé rozdělení do skupin podle medikace – skupiny se dělí na uživatele atypických antipsychotik (kromě aripiprazolu a ziprasidonu) a „ostatní“. V této skupině ostatních už autoři neuvažují o různém vlivu klasických antipsychotik na hmotnost a kardiovaskulární systém, a také vůbec nezohledňují obdobný vliv antidepressiv a stabilizátorů nálady. Ještě zásadnější je nezohlednění souběžně podávané somatické medikace, konkrétně například statinů, které dle literatury endoteliální funkci v zásadní míře ovlivňují. Autoři se pouze v závěru zmiňují, že malá část souboru byla léčena somatickou medikací, včetně statinů, ale tuto skutečnost nikde v článku neuvedli a ani nezařadili do statistických analýz.

V posledním dohledaném publikovaném článku ohledně endoteliální dysfunkce u pacientů se schizofrenií našli Burghardt a kol. (2014) tuto poruchu u 48 % zkoumaného souboru. 36,5 % pacientů v souboru naplnilo kritéria pro metabolický syndrom. Autoři vyšetřili 203 pacientů se schizofrenií a schizoafektivní poruchou. Průměrný věk pacientů byl  $46 \pm 11.5$  let a všichni byli léčeni antipsychotiky (85,7 % atypickými preparáty). Endoteliální funkci autoři vyšetřovali jako v předchozí studii metodou RH-PAT pomocí certifikovaného přístroje EndoPAT 2000. Dále zjišťovali přítomnost KV rizikových faktorů a provedli genotypizaci na polymorfismus genů pro endoteliální NO syntázu ( $T^{-786}C$  a Glu298Asp). Autoři nenalezli signifikantní vliv demografických proměnných, kouření, kumulativní dávky antipsychotik, užívání atypických antipsychotik či výskytu metabolického syndromu na endoteliální funkci pacientů ve studii. Po rozdělení souboru na dvě skupiny podle výskytu metabolického syndromu byl zjištěn signifikantní vliv kouření, kumulativní dávky antipsychotik a ochranný vliv CC genotypu  $T^{-786}C$  varianty genu pro endoteliální NO-syntázu, ale pouze u pacientů bez přítomnosti metabolického syndromu. Autoři výsledky interpretují tak, že přítomnost metabolického syndromu je spojená s inzulinovou rezistencí a prozánětlivým stavem, který natolik modifikuje funkčnost endotelu, že převáží vliv ostatních rizikových faktorů. Tato argumentace však ve studii nebyla podpořena vyšetřením markerů endoteliálního zánětu. Ohledně somatické medikace ovlivňující funkci endotelu autoři specificky uvádějí pouze statiny, které dle statistické analýzy neměly signifikantní vliv na hodnotu RH indexu. Vůbec nezmiňují antihypertenziva, kterých užívání může dle literatury funkci



endotelu významně ovlivnit (Hirata a kol., 2010).

Ohledně vlivu antipsychotik na cévní endotel existuje předpoklad, že antipsychotika, která zhoršují metabolické parametry a KV rizikové faktory, touto cestou také napomáhají narušení funkce endotelu. Specifické studie však chybí a naopak výsledky několika preklinických studií naznačují, že antipsychotika ovlivňují endotelové buňky i přímo, a že v tomto účinku se mezi sebou jednotlivé preparáty významně odlišují (Zhang a kol., 2010; Aboul-Fotouh a Elgayar, 2013). U potkanů s arteficiálně vyvolaným diabetem zhoršoval risperidon na rozdíl od paliperidonu na endotelu-závislou relaxaci cév up-regulací adhezivních molekul (VCAM-1, ICAM-1) a prozánětlivých cytokinů (TNF- $\alpha$ ) (Aboul-Fotouh a Elgayar, 2013). Ve studii s použitím potkaního modelu vedlo déleodobé podávání haloperidolu nebo risperidonu k potlačení exprese mRNA pro endoteliální NO-syntázu, přičemž indukibilní NO-syntáza nebyla těmito preparáty ovlivněna. Quetiapin naopak signifikantně expresi mRNA pro indukibilní NO-syntázu zvyšoval (Zhang a kol., 2010).

## **7. VLASTNÍ PRÁCE**

### **Část I: Kardiometabolické riziko u pacientů se schizofrenií**

#### Cíle:

Zjištění prevalence jednotlivých kardiovaskulárních rizikových faktorů a stanovení kardiometabolického rizika ve vzorku českých pacientů s onemocněním schizofrenního okruhu a porovnání zjištěných dat se světovou literaturou.

#### Soubor nemocných a metodika

Zpracovali jsme data od 129 pacientů v pravidelné dispenzární péči Ambulance pro léčbu psychóz na Psychiatrické klinice v Hradci Králové. Z pacientů s psychózou jich 67 % mělo diagnózu schizofrenie (viz. Tabulka 14). Většinu souboru (60 %) tvořili muži s průměrným věkem 36 let ( $\pm 11,9$ ). Ženy byly v průměru nesignifikantně starší ( $47 \pm 14,4$ ). Ze zkoumaného souboru bylo 75 % pacientů v plném invalidním důchodu ( $n = 97$ ), 8 % pobíralo starobní důchod ( $n = 10$ ) a 17 % pacientů bylo výdělečně činných nebo nezaměstnaných. Průměrná délka psychiatrické léčby byla 14 let ( $\pm 11$ , medián 10 let). Většina (96 %,  $n = 125$ ) pacientů byla léčena antipsychotiky, z toho 74 % ( $n = 95$ ) v monoterapii a 23 % ( $n =$

30) kombinací dvou nebo tří preparátů. Antipsychotika 2. generace dostávalo 89 % (n = 115). Z toho 45 % preparáty ze skupiny MARTA, 31 % SDA a 20 % aripiprazol (viz. Tabulka 15). Dvacet pět pacientů užívalo navíc antidepresiva nebo stabilizátory nálady.

Pro účely průřezové analýzy byla zpracována data z roku 2009. U pacientů v dispenzární péči je zaznamenávána rodinná anamnéza KV onemocnění, intenzita kouření, krevní tlak, BMI, obvod pasu, hladina cholesterolu, LDL, HDL, TSH, hladina glukózy a triglyceridů v séru a EKG. Prevalenci jednotlivých kardiometabolických rizikových faktorů jsme určili na základě definice NCEP (viz. Kapitola 3: Kardiovaskulární rizikové faktory). Dyslipidémie byla definována jako elevace hladiny cholesterolu nebo triglyceridů nebo snížení HDL mimo normální rozmezí hodnot stanovených laboratoří Fakultní nemocnice Hradec Králové. Přítomnost vysokého rizika fatální kardiovaskulární příhody v příštích deseti letech jsme stanovili dle systému SCORE, upraveného pro českou populaci (viz. Kapitola 3, SCORE). Riziko je vypočteno na základě věku, hladiny cholesterolu, pohlaví a je vyšší u kuřáků. Čísla v tabulce udávají procento rizika vzniku fatální kardiovaskulární příhody v příštích 10ti letech, stratifikace rizika je odlišena barevně a za vysoké riziko jsou považovány všechny hodnoty  $\geq 5$  %, tj. oblast červené barvy (Kapitola 3, Obrázek 3).

Pro zpracování demografických dat, farmakoterapie a výskytu kardiometabolických rizikových faktorů v souboru bylo použito vyjádření procentuálním zastoupením, a dále průměrem se směrodatnou odchylkou a mediánem. Tělesné a laboratorní faktory byly vyjádřeny průměrem se směrodatnou odchylkou. Rozdíly v rozdělení četností výskytu jednotlivých rizikových faktorů mezi pohlavími, resp. mezi diagnózami, byly zpracovány pomocí Pearsonova  $\chi^2$  testu. Rozdíly mezi středními hodnotami tělesných a laboratorních parametrů byly zpracovány pomocí jednofaktorové analýzy rozptylu (One-way ANOVA) a Mann-Whitneyova U testu. Rozdíly mezi distribučními funkcemi rozdělení tělesných a laboratorních parametrů byly zpracovány Kolmogor-Smirnovovým testem. Za signifikantní byl považován rozdíl na hladině významnosti  $p > 0.05$  a za vysoce signifikantní rozdíl na hladině významnosti  $p > 0.001$ .

Schválení Etickou komisí ani písemný souhlas pacientů nebyly ve studii vyžadovány vzhledem k tomu, že se u pacientů jedná o sledování somatického stavu v rozsahu běžné dobré lékařské praxe a sledování pro účely studie neovlivnilo

ordinovaná vyšetření ani farmakoterapii a psychosociální léčbu pacientů.

**Tabulka 14.** Rozdělení diagnóz v souboru

<b>Diagnostická skupina (%)</b>	<b>Diagnóza</b>	<b>Počet</b>	<b>%</b>
Schizofrenie (67 %)	F 20.0	46	36
	F 20.1	1	1
	F 20.3	9	7
	F 20.4	1	1
	F 20.5	23	18
	F 20.6	6	5
Schizotypální porucha (1 %)	F 21	1	1
Poruchy s trvalými bludy (5 %)	F 22.0	6	5
	F 22.9	1	1
Ak. a přech. psychotické poruchy (6 %)	F 23.1	7	5
	F 23.2	1	1
Schizoafektivní poruchy (21 %)	F 25.0	4	3
	F 25.1	3	2
	F 25.2	3	2
	F 25.8	12	9
	F 25.9	5	4

**Tabulka 15.** Přehled antipsychotik 2. generace (SGA) podávaných v monoterapii

<b>Skupina SGA</b>	<b>Jednotlivá antipsychotika</b>	<b>% z SGA</b>
D2/D3 antagonisté	Amisulprid (n=3)	<b>4 %</b>
MARTA	Klozapin (n=8) Olanzapin (n=19) Quetiapin (n=9) Zotepin (n=1)	<b>45 %</b>
SDA	Risperidon/consta (n=18) Paliperidon (n=1) Sertindol (n=7)	<b>31 %</b>
Dopaminoví dualisté	Aripiprazol (n=17)	<b>20 %</b>

## Výsledky

Ze základních rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění byla ve zkoumaném souboru nejvíce zastoupená dyslipidémie (70 % nemocných). Souhrn výsledků uvádí Tabulka 16. Rozdíly mezi pohlavími se projevily pouze u kouření, vyšší prevalence kouření byla zjištěna u mužů.

**Tabulka 16.** Výskyt základních rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění.

Pohlaví	Kouření (%) <sup>*</sup>	HN (%)	DM (%)	KVO (%)	Dyslipidémie (%)
muži	47 (60 %)	12 (15 %)	9 (12 %)	2 (2 %)	57 (73 %)
ženy	9 (18 %)	8 (16 %)	7 (14 %)	0 (0 %)	33 (65 %)
<b>celkem</b>	<b>56 (43 %)</b>	<b>20 (16 %)</b>	<b>16 (12 %)</b>	<b>2 (2 %)</b>	<b>90 (70 %)</b>

HN: hypertenze, DM: diabetes mellitus, KVO: kardiovaskulární onemocnění (anamnesticky)

<sup>\*</sup>(Pearson  $\chi^2 = 22,79048$  df=1 p<0,001)

Průměrné hodnoty parametrů fyzikálního vyšetření (hmotnost, obvod pasu, krevní tlak) uvádí Tabulka 17. Padesát procent pacientů v souboru mělo BMI nad rizikovou hranicí 27 (tj. nad hodnotou znamenající vyšší riziko rozvoje kardiovaskulárních chorob). Muži měli významně vyšší hmotnost, obvod pasu a diastolický tlak než ženy. Z laboratorních parametrů měli muži signifikantně nižší průměrnou hladinu HDL v krvi. Průměrné hodnoty jednotlivých proměnných viz. Tabulka 17.

**Tabulka 17.** Průměrné hodnoty parametrů fyzikálního vyšetření, krevních lipidů a glykémie.

Parametr	Průměr (SD)			
	muži	ženy	celkem	
BMI	27,7 (4,8)	28,2 (4,8)	27,9 (4,7)	NS
Váha	88,4 (15,6)	77,9 (12,6)	84,2 (15,3)	+ ANOVA
Obvod pasu	98,8 (11,7)	94,6 (12,8)	97,2 (12,3)	* K-S
Systolický TK	127,9 (12,3)	124,5 (14,5)	126,6 (13,3)	* M-W U

Diastolický TK	72,5 (13,5)	72,6 (11,0)	72,6 (12,5)	NS
QTc	390,1 (27,7)	394,6 (27,3)	391,9 (27,5)	NS
HDL	1,16 (0,27)	1,43 (0,46)	1,27 (0,38)	*M-W U
LDL	3,19 (0,90)	3,20 (0,96)	3,19 (0,92)	NS
Cholesterol	5,06 (1,05)	5,18 (1,13)	5,10 (1,08)	NS
Glykémie	5,63 (1,26)	5,69 (1,58)	5,65 (1,39)	NS
TAG	2,01 (2,06)	1,53 (0,88)	1,82 (1,71)	NS

BMI: body mass index, TK: krevní tlak, QTc: interval na křivce EKG, SD – směrodatná odchylka

\* p < 0,05; + p < 0,001; M-W U: Mann-Whitney U Test; K-S: Kolmogorov-Smirnov Two-Sample Test

Z rizikových hodnot kardiometabolických parametrů podle NCEP/ATP III mělo 69,8 % pacientů hodnotu BMI  $\geq$  25 (nadváha nebo obezita) a 46,5 % nemocných vysokou hladinu cholesterolu. U 64,7 % žen jsme zjistili obvod pasu nad normu. Procentuální zastoupení rizikových kardiometabolických faktorů shrnuje Tabulka 18.

**Tabulka 18.** Prevalence kardiometabolických rizikových faktorů (dle NCEP/ATP III).

KV rizikový faktor	Počet pacientů	Procento ze souboru
Glykémie nalačno > 7 mmol/l	10/129	7,75 %
Triglyceridy > 1,69 mmol/l	48/129	37,2 %
Cholesterol > 5,17 mmol/l	60/129	46,5 %
HDL < 1,03 mmol/l	39/129	30,2 %
LDL $\geq$ 3,36 mmol/l	48/129	37,2 %
TK $\geq$ 140/90	30/129	23,3 %
Obvod pasu – muži > 102cm	29/78	37,2 %
Obvod pasu – ženy > 88cm	33/51	64,7 %
BMI $\geq$ 25	90/129	69,8 %

KV – kardiovaskulární, HDL – lipoprotein vysoké denzity, LDL – lipoprotein nízké denzity, TK – krevní tlak, BMI – body mass index

U 10 % (n = 13) pacientů ve studovaném souboru bylo přítomno vysoké riziko ( $\geq$  5%) výskytu fatální kardiovaskulární příhody do deseti let dle SCORE. Při

použití doporučení Evropské společnosti pro prevenci KV onemocnění (Graham a kol., 2007), kdy jedinci s již přítomným KV onemocněním, DM 2.typu nebo DM 1.typu s mikroalbuminurií a jedinci s výrazně zvýšenými hodnotami izolovaných rizikových faktorů (celkový cholesterol  $\geq 8\text{mmol/l}$ , LDL  $\geq 6\text{mmol/l}$ , TK  $\geq 180/110$ ) by měli být automaticky považováni za vysoce rizikové (riziko  $\geq 5\%$ ) z hlediska výskytu fatální kardiovaskulární příhody do deseti let, bylo vysoké riziko přítomno u 24 % ( $n = 31$ ) pacientů. Nebyl zjištěn signifikantní rozdíl mezi muži a ženami, ani mezi jednotlivými diagnostickými kategoriemi.

Vedlejším nálezem byl výskyt thyreopatie (převážně snížená funkce štítné žlázy) u 15 % ( $n = 19$ ) nemocných.

## **Část II: Endoteliální dysfunkce jako marker kardiovaskulárního rizika u pacientů se schizofrenií**

### Cíle

Naším cílem bylo ověřit možnost využití vyšetření endoteliální funkce jako screeningové metody u relativně mladých (do 50ti let) a ještě fyzicky zdravých pacientů se schizofrenií k nalezení jedinců s rizikem rozvoje kardiovaskulární nemoci v budoucnu. V projektu jsme testovali platnost předpokladu, že pacienti se schizofrenií budou mít v porovnání se souborem spárovaných kontrol vyšší výskyt endoteliální dysfunkce měřené přístrojem EndoPAT. Obdobně jako v obecné populaci jsme očekávali souvislost mezi endoteliální dysfunkcí a přítomností KV rizikových faktorů.

### Soubor nemocných a metodika

#### *Studijní populace*

Do studie bylo po naplnění vstupních kritérií zařazeno 50 pacientů s onemocněním schizofrenního okruhu. Všichni pacienti byli vybráni z databáze Ambulance pro pacienty s psychózou na Psychiatrické klinice ve Fakultní nemocnici (FN) v Hradci Králové. Kontrolní skupinu tvořilo 50 zdravých dobrovolníků spárovaných ohledně věku a pohlaví. Párování probíhalo systémem 1 : 1, tj. každému pacientovi byl přiřazen vhodný zdravý dobrovolník stejného pohlaví a věku. Ohledně věku byl tolerován rozdíl v řádu měsíců, ale pacient a kontrola museli mít stejný

počet let nejméně jeden den v roce. Zdraví dobrovolníci byli vybráni ze zdravotnického personálu, jejich příbuzných či známých.

Vstupní kritéria byla následující: 1) Věk mezi 18 a 50ti lety, 2) diagnóza akutní psychotické poruchy s příznaky schizofrenie či akutní psychotické poruchy podobné schizofrenii, schizofrenie a schizoafektivní poruchy (F23.1, F 23.2, F20.x, F25.x) dle kritérií 10. Revize Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN-10), 3) remise základního onemocnění (kritéria dle Andreasenové: skóre u položek škály PANSS - P1, P2, P3, N1, N4, N6, G5, G9 – méně/rovné 3 po dobu posledních 6 měsíců), 4) stabilní antipsychotická terapie bez změny dávky či preparátu po dobu posledních 3 měsíců. Mezi vylučovací kritéria patřila komorbidní diagnóza závislosti či abusu psychoaktivních látek (kromě nikotinu) a kardiovaskulární onemocnění přítomno aktuálně či v osobní anamnéze (tj. ischemická choroba srdeční, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, tranzitorní ischemická ataka, ischemická choroba dolních končetin). Ze studie byli vyloučeni také pacienti s diabetem mellitem, hypertenzí či hyperlipidemií.

Všichni pacienti podepsali před vstupem do studie Informovaný souhlas. Studie byla schválena lokální Etickou komisí a byla v souladu s Helsinskou deklarací.

### *Vyšetření*

Obě studijní skupiny byly vyšetřeny mezi 8hod dopoledne a 12hod. Pacienti i kontroly byly poučeny o nutnosti 8mi hodinového lačnění a minimálně 2 hodinové abstinence od kouření před vyšetřením. Všichni participanté byli zváženi, změřeni (výška a obvod pasu) a byla jim odebrána krev k analýze laboratorních parametrů. Laboratorní panel zahrnoval glykémii, celkový cholesterol, LDL a HDL. Pacienti i kontroly také vyplnili dotazník fyzické aktivity (Mezinárodní dotazník pohybové aktivity) a u pacientů byly navíc administrovány dvě škály cílené na duševní stav: PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) a CGI (Clinical Global Impression). Vyšetřováni byli pacienti v remisi základního onemocnění, proto škála CGI a některé položky škály PANSS sloužili jako vstupní kritérium pro zařazení do studie.

Endoteliální funkce byla vyšetřena pomocí přístroje EndoPAT 2000 (Itamar Medical Ltd; Caesarea, Israel), který je validován pro vyšetření endoteliální funkce v obecné populaci. Principem je neinvazivní pletysmografické vyšetření změn cévního tonu na periférii, vyvolaných reaktivní hyperémií po mechanickém stimulu (viz Kapitola 4, Měření endoteliální dysfunkce). Před vyšetřením bylo pacientům i

kontrolám doporučeno nejméně 2 hodiny nekouřit, nesportovat, nejíst. Vyšetření probíhalo v tiché místnosti bez výrazných senzorických stimulů po celkovém zklidnění vyšetřovaného. Vyšetřovaný byl položen na lehátko a na prostředníčky obou rukou mu byly nasazeny prstové sondy připojené kabely k přístroji. Sondy byly nafouknuty a vyšetřovaný byl požádán, aby klidně ležel 15 minut. Po 5ti minutovém zaznamenávání klidového cévního tonu byla vyšetřovanému nafouknutá manžeta tonometru umístěného na paži nedominantní ruky. Tlak v manžetě byl nastaven na hodnotu systolického tlaku vyšetřovaného + 60 mmHg (minimálně 200 mmHg) a po 5ti minutách okluze prudce snížen vyfouknutím manžety. Po následném 5ti minutovém měření bylo vyšetření ukončeno. Výsledný RH index (RHI) je vypočten automaticky počítačem jako rozdíl mezi klidovým tonem a tonem po vypuštění manžety tonometru. Systémové změny cévního tonu jsou kontrolovány korekcí hodnot s ohledem na záznam na dominantní ruce. Na základě srovnání s invazivním vyšetřením endoteliální funkce v koronárním řečišti byla firmou Itamar nastavena pro klinické použití hraniční hodnota 1,67. Hodnoty RHI pod 1,67 značí endoteliální dysfunkci. Podrobný popis vyšetření přístrojem EndoPAT viz. Axtell a kol., 2010.

### *Statistická analýza*

Ze statistických metod jsme nejdříve Sharipo-Wilk testem zhodnotili normalitu dat, a protože většina kontinuálních proměnných neměla normální rozdělení, vybrali jsme k analýze neparametrické metody. Kontinuální proměnné byly vyjádřeny dle potřeby jako medián s 25 a 75 percentilem nebo průměr  $\pm$  směrodatná odchylka (SD) a rozdíly mezi pacienty a kontrolami byly zhodnoceny pomocí Mann Whitney U testu. Četnosti byly vyjádřeny v procentech a porovnány pomocí Pearson Chi-square testu. Spearmanův korelační koeficient byl použitý ke zhodnocení vztahu kontinuálních proměnných a RHI. Jako signifikantní byla posouzena hodnota  $p < 0.05$ .

### Výsledky

Ze 129 pacientů, kteří prošli screeningem mezi květnem a prosincem 2011 jich 50 splnilo vstupní kritéria pro zařazení do studie. Ze zařazených pacientů mělo 70 % diagnózu schizofrenie, 24 % diagnózu schizoafektivní poruchy a 6 % diagnózu akutní psychotické poruchy s příznaky schizofrenie či akutní psychotické poruchy podobné schizofrenii dle MKN-10. Průměrná doba trvání nemoci byla  $10 \pm 7$  let (viz.



Tabulka 19). Všichni pacienti byli léčeni antipsychotiky, přičemž 60 % souboru bylo na monoterapii atypickým antipsychotikem, 6 % mělo monoterapii klasickým preparátem a 36 % soubor bylo léčeno kombinací 2 antipsychotik. Jako kontrolní skupina sloužilo 50 zdravých dobrovolníků, spárovaných podle pohlaví a věku. Všichni účastníci studie byli bílé rasy. Medián věku obou skupin byl 33 let a 72 % souboru tvořili muži.

**Tabulka 19.** Věk a trvání nemoci v souboru pacientů (n = 50).

	Průměr ± SD	Medián	Rozmezí
Věk pacientů	34 ± 7	33	20 - 49
Trvání nemoci	10 ± 7	9,5	1 - 31

SD – směrodatná odchylka

Prevalence a mediány hodnot jednotlivých KV rizikových faktorů ve skupině pacientů a kontrol jsou uvedeny v Tabulkách 20 a 21. Pacienti měli oproti kontrolám signifikantně vyšší hladinu glukózy, celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a nižší hladinu HDL cholesterolu v séru. U pacientů jsme zjistili také signifikantně vyšší BMI a obvod pasu v porovnání s kontrolní skupinou. Nebyl nalezen rozdíl u systolického a diastolického tlaku. V souboru pacientů bylo signifikantně více kuřáků (52 % versus 12 % v kontrolním souboru).

Nikdo ze souboru nemocných nebo kontrol neměl vysoké ( $\geq 5$  %) riziko fatální KV příhody v příštích 10ti letech dle diagramu SCORE.

Hodnoty RH indexu jako výsledku vyšetření funkce endotelu se mezi pacienty a kontrolami signifikantně nelišili ( $2,19 \pm 0,68$  vs.  $1,98 \pm 0,57$ ), stejně jako se nelišila prevalence endoteliální dysfunkce ( $RHI < 1,67$ ) (30 % ve skupině nemocných vs. 28 % u kontrol,  $p = 0,83$ ).

Kromě diastolického tlaku nebyla nalezena žádná korelace mezi RHI a KV rizikovými faktory (glykémie, celkový cholesterol, HDL, LDL, STK, obvod pasu a BMI), a to jak v souboru pacientů, tak v celé studijní populaci (viz. Tabulka 22). Medián hodnoty RHI se mezi kuřáky a nekuřáky signifikantně nelišil ( $p = 0,846$  v souboru pacientů a  $p = 0,483$  v celém souboru). U nemocných RH index nekoreloval s výsledkem PANSS ( $p = 0,588$ ), trváním nemoci ( $p = 0,698$ ) nebo fyzickou aktivitou ( $p = 0,678$ ).

**Tabulka 20.** Prevalence kardiovaskulárních rizikových faktorů podle NCEP/ATPIII u pacientů a ve skupině zdravých kontrol.

KV rizikový faktor	% pacientů	% kontrol
Glykémie > 7 mmol/l	0	0
Celkový cholesterol > 5.17 mmol/l	46	28
HDL < 1.03 mmol/l	26	8
LDL ≥ 3.36 mmol/l	56	14
STK ≥ 140 mmHg	12	14
DTK ≥ 90 mmHg	4	2
Obvod pasu (muži > 102cm, ženy > 88 cm)	48	12
BMI ≥ 25 (kg/m <sup>2</sup> )	74	27

NCEP/ATP III - National Cholesterol Education Program / Adult Treatment Panel III; KV - kardiovaskulární; % - procento; HDL - high density lipoprotein, LDL - low density lipoprotein; STK - systolický krevní tlak; DTK - diastolický krevní tlak; BMI - body mass index  
Všechny laboratorní parametry byly odebrány nalačno

**Tabulka 21.** Porovnání hodnot kardiovaskulárních rizikových faktorů u pacientů a ve skupině zdravých kontrol.

Kardiovaskulární rizikový faktor	Pacienti n = 50	Kontrolní skupina n = 50	Mann-Whitney U test
			p-value
Glykémie	5.0 [4.8 – 5.3]	4.6 [4.4 – 5.0]	< 0.001*
Celkový cholesterol	5.04 [4.46 – 5.99]	4.61 [4.06 – 5.20]	0.009*
HDL	1.24 [1.03 – 1.39]	1.40 [1.24 – 1.70]	0.001*
LDL	3.46 [2.94 – 4.26]	2.65 [2.10 – 3.07]	< 0.001*
STK	125 [110 – 130]	120 [110 – 130]	0.649
DTK	70 [65 – 80]	70 [60 – 80]	0.094
Obvod pasu	99 [94 – 107]	84 [75 – 90]	< 0.001*
BMI	28.7 [24.9 – 32.1]	23.4 [22.4 – 25.2]	< 0.001*

Kontinuální proměnné jsou vyjádřeny jako medián [25<sup>th</sup> – 75<sup>th</sup> percentil].

\* statisticky signifikantní výsledek

HDL - high density lipoprotein, LDL - low density lipoprotein; STK - systolický krevní tlak; DTK - diastolický krevní tlak; BMI - body mass index.

**Tabulka 22.** Korelace mezi RH Indexem and KV rizikovými faktory analyzovaná pro celou studijní populaci a odděleně pro skupinu pacientů a zdravých kontrol.

Proměnná korelovaná s RH Indexem	Celá studijní populace n = 100		Kontrolní skupina n=50		Pacienti n=50	
	Sp. rho	p-value	Sp. rho	p-value	Sp. rho	p-value
Glykémie	0.04	0.70	-0.02	0.90	-0.07	0.64
Cholesterol	-0.03	0.80	-0.16	0.28	-0.03	0.84
HDL	-0.02	0.86	0.13	0.37	-0.03	0.85
LDL	-0.01	0.91	-0.13	0.35	-0.05	0.75
STK	0.04	0.68	0.06	0.69	0.03	0.84
DTK	-0.23	0.02	-0.08	0.59	-0.31	0.03
Obvod pasu	0.11	0.28	0.03	0.81	0.02	0.88
BMI	0.02	0.83	-0.25	0.08	0.07	0.64

HDL - high density lipoprotein, LDL - low density lipoprotein; STK - systolický krevní tlak; DTK - diastolický krevní tlak; BMI - body mass index, Sp.rho – Spearman rank order correlation

## 8. DISKUZE

V první části méj práce jsme zjistili vysokou prevalenci kardiometabolických rizikových faktorů ve vzorku českých ambulantních pacientů s onemocněním schizofrenního okruhu. Při porovnání se souborem 433 hospitalizovaných žen české národnosti zařazených do prospektivního sledování změn prolaktinémie při terapii SGA (Švestka a kol., 2007) jsme u našich patientek zaznamenali vyšší prevalenci thyreopatie (33 % žen v našem souboru vs. 12,9 %), diabetu mellitu (12 % vs. 3,9 %), hypertenze (16 % vs. 8,8 %), nadváhy a obezity (67 % vs. 40 %) a kouření (18 % vs. 12 %). Roli mohl hrát vyšší průměrný věk našich patientek ( $47 \pm 14$  let vs.  $40,6 \pm 14$  let) a delší průměrná délka psychiatrické léčby (14,5 roků vs. 7,6 roku).

Ve španělské průřezové studii u 733 pacientů s diagnózou schizofrenie (Bernardo a kol., 2009) bylo nejčastějším rizikovým faktorem kouření (71 % pacientů) následované hypercholesterolémií (66 %) (vs. 43 % a 46,5 % v naší studii).

Naopak jsme zaznamenali vyšší výskyt obezity (69,8 % oproti 24 % ve španělské studii). Převažovala z hlediska kardiovaskulární morbidity rizikovější obezita abdominálního typu. Částečným vysvětlením mohou být kulturní odlišnosti ve skladbě stravy mezi oběma zeměmi. Prevalence diabetu, hypertenze i triglyceridémie byla v obou srovnávaných souborech obdobná. Nižší riziko výskytu fatální kardiovaskulární příhody do deseti let v souboru španělských pacientů (6,5 % oproti 10 % v našem souboru) může souviset s obecně nízkou prevalencí kardiovaskulárních nemocí v dané geografické lokalitě Španělska. V kohortě 28755 kanadských pacientů s diagnózou schizofrenie (Breese a kol., 2010) byla v porovnání s našimi daty srovnatelná prevalence diabetu (10,3 % vs. 12 %) a hypertenze (22,7 % vs. 16 %), ale mnohem nižší prevalence dyslipidémie (23 vs. 70 %). V retrospektivní analýze dle diagnostických kódů ale nemohli být zachyceni pacienti se sice přítomným, ale neléčeným kardiometabolickým onemocněním. Ve vstupních charakteristikách souboru studie CATIE bylo stejně jako v našem souboru 12 % nemocných s diabetes mellitus. Americká populace pacientů se schizofrenií (n=1125) měla vyšší prevalenci kouření (58 % vs. 43 % pacientů v našem souboru), hypertenze (34 % vs. 16 %) a průměrného BMI, což by odpovídalo vyšší prevalenci kardiometabolických chorob a rizikových faktorů v americké populaci (Daumit a kol., 2008).

Při použití systému SCORE jsme v našem souboru 129 pacientů dlouhodobě léčených pro psychotické onemocnění zjistili vysoké riziko fatální KV příhody v příštích 10ti letech u 10 % pacientů. Pokud jsme však vzali v úvahu doporučení konsenzu Evropských kardiologických společností, kdy jedinci s již přítomným KV onemocněním nebo diabetem 2.typu a jedinci s výrazně zvýšenými hodnotami izolovaných rizikových faktorů (celkový cholesterol  $\geq 8\text{mmol/l}$ , LDL  $\geq 6\text{mmol/l}$ , TK  $\geq 180/110$ ) by měli být automaticky považováni za vysoce rizikové (riziko  $\geq 5\%$ ) z hlediska výskytu fatální KV příhody do deseti let (Cífková a kol., 2005), splňovala tato kritéria téměř čtvrtina (24 %) pacientů našeho souboru. Navíc jak Evropská, tak Česká asociace lékařských společností pro prevenci KV onemocnění dále vyčleňuje případy, kdy jsou hodnoty absolutního KV rizika vyšší než hodnoty odečtené z tabulky SCORE: u obézních, inaktivních a sociálně deprivovaných osob, u preklinických známek aterosklerózy, u osob s rodinnou anamnézou KV onemocnění, atd. (podrobně viz. Kapitola 3, SCORE). V našem souboru bylo například 15 % osob se stanoveným nízkým rizikem dle SCORE obézních a až 75 % nemocných ze souboru bylo v plném invalidním důchodu s předpokládanou omezenou mírou

sociálních interakcí. Je tedy pravděpodobné, že reálné kardiovaskulární riziko bylo u našich pacientů vyšší než stanovené a týkalo se více osob.

K výpočtu byla použita česká verze SCORE reflektující vyšší výskyt kardiovaskulárních rizikových faktorů u české populace v porovnání se zbytkem Evropy (Cífková a kol., 2010). Při použití tzv. „relativního SCORE“ (viz. Kapitola 3, SCORE), které někteří autoři doporučují pro použití u psychiatrických pacientů (De Hert a kol., 2009), jsme nezachytili ani jednoho pacienta s vysokým rizikem fatální KV příhody v příštích deseti letech. Tabulka „relativního SCORE“ byla vytvořena k relativnímu zvýšení odečteného rizika u mladých jedinců do 40ti let za účelem posílení časně prevence KV onemocnění (Graham a kol., 2007). Na příkladu našeho souboru je zřejmé, že „relativní SCORE“ významně podhodnocuje stanovené riziko u chronických pacientů dlouhodobě léčených antipsychotiky. Navíc při jeho použití není reflektováno celkové KV riziko populace, ve které daný pacient žije. „Normální“ SCORE diagram je totiž populačně vázaný. Dle mého názoru je logické, že pacienti žijící v určité populaci nesou veškeré rizikové faktory této populace a případné další rizikové faktory související s jejich nemocí se přičítají. Dokládají to i rozdíly v prevalenci jednotlivých KV rizikových faktorů u pacientů se schizofrenií žijících v Kanadě, USA, Španělsku či České Republice (Daumit a kol., 2008; Bernardo a kol., 2009; Breese a kol., 2010; Kalnická a kol., 2010).

Vzhledem k malému počtu pacientů ve skupinách podle jednotlivých antipsychotik jsme neprováděli analýzu výskytu KV rizikových faktorů v závislosti na preparátu.

Monitorace KV rizikových faktorů a tvorba doporučení ohledně prevence jejich vzniku a léčby není u pacientů se schizofrenií dostatečná ke snížení KV morbidity a mortality v této populaci. Důvodem je nízká compliance s odbornými vodítky, a to ze strany lékařů i pacientů (De Hert a kol., 2011a) a obecně nedostatečná prediktivní hodnota tradičních KV rizikových faktorů ohledně rozvoje koronární nemoci nebo jiných závažných kardiovaskulárních příhod (Reriani a kol., 2010; Blum a Nahir, 2013). Ve druhé části mého výzkumu jsme se proto zaměřili na hodnocení endoteliální funkce. Na základě dat z výzkumu kardiovaskulárního systému můžeme totiž předpokládat, že právě endotel a jeho funkce jsou tzv. „ultimátním rizikovým faktorem“, tj. spojením zátěže, kterou veškeré rizikové faktory vytvářejí, a sumy všech vaskuloprotektivních faktorů jednotlivce, a může sloužit jako časný prediktor kardiovaskulárního onemocnění (Anderson, 1999;

Bonetti a kol., 2003; Moerland a kol., 2012; Blum a Nahir, 2013). K vyšetření jsme použili přístroj EndoPAT 2000, neinvazivní, uživatelsky jednoduchou, automatizovanou metodu, která byla pro toto použití validována v obecné populaci (Reriani a kol., 2011). U obecné populace byla zjištěna korelace endoteliální dysfunkce zjištěné přístrojem EndoPAT 2000 s tradičními KV rizikovými faktory a její citlivost k predikci výskytu fatální KV příhody v budoucnu (Hamburg a kol., 2008; Rubinshtein a kol., 2010). U pacientů se schizofrenií je vzhledem k jejich vysoké KV morbiditě překvapivě málo studií zabývajících se cévním systémem a specificky funkcí endotelu. Ve studii s 21 neléčenými pacienty s akutní schizofrenní psychózou autoři zjistili vyšší prevalenci endoteliální dysfunkce oproti párovaným kontrolám (Israel a kol., 2011). Validitu výsledků této studie však snižuje jednak fakt, že autoři použili k vyšetření funkce endotelu metodu původně určenou k měření energetického metabolismu buněk a dostupnosti kyslíku v různých vrstvách tkáně, a ne endoteliální funkce, a také heterogenita souboru. Soubor nemocných tvořili jak pacienti s první epizodu schizofrenie, tak již léčení pacienti, kteří se do akutní fáze dostali po vysazení antipsychotické medikace. Pacienti s první epizodou však mají oproti pacientům s chronickou schizofrenií odlišný profil KV rizikových faktorů a lze tudíž předpokládat i rozdíly v míře narušení funkce endotelu. Autoři také neměřili hladinu kortizolu a katecholaminů k vyloučení vlivu hormonálně ovlivněných systémových změn cirkulace v akutní psychóze. Ve dvou zbývajících studiích u pacientů se schizofrenií šlo o soubory již starších pacientů, ze kterých část již trpěla KV onemocněním a užívala medikaci ovlivňující endoteliální funkci (viz. Kapitola 5). Naším cílem naopak bylo zhodnotit vyšetření endoteliální dysfunkce jako možnou screeningovou metodu u pacientů bez přítomného KV onemocnění. Umožnilo by to zjednodušení péče o KV zdraví pacientů se schizofrenií ve smyslu zaměření intenzivního monitorování a preventivních opatření pouze na rizikové jedince. Ve studii jsme jednorázově vyšetřili 50 pacientů s onemocněním schizofrenního okruhu a 50 zdravých dobrovolníků spárovaných ohledně věku a pohlaví. Počet 50 subjektů v každé skupině byl sice poměrně nízký, neumožňuje například hledání možné závislosti mezi endoteliální dysfunkcí a antipsychotickou léčbou, ale je již dostatečný pro statistické vyhodnocení hlavních výstupů (rozdíl ve výskytu endoteliální dysfunkce mezi nemocnými a kontrolní skupinou, korelace endoteliální dysfunkce a KV rizikových faktorů) a byl zvolen jako maximální počet po pre-screeningu vhodných pacientů z ambulance Psychiatrické kliniky FN Hradec Králové. Párování

souborů ohledně BMI jsme neprovedli, protože i když by zvýšilo podobnost souborů, ztratili bychom srovnání ohledně jednoho významného rizikového faktoru, kterým je právě BMI. Co se týče volby průřezového hodnocení, toto samozřejmě s ohledem na zkoumanou hypotézu není ideální. Mnohem validnější data bychom získali při prospektivním sledování s kontrolami například po 5ti a 10ti letech (s ohledem na všeobecně používanou formulaci rizika fatální KV příhody v příštích deseti letech, na které je založen diagram SCORE). Jednorázový model byl zvolen jako pilotní projekt, s plánem dalšího prospektivního sledování subjektů v případě potvrzení vstupních hypotéz. Vzhledem k cíli zhodnotit měření endoteliální dysfunkce jako metody k odlišení jedinců s rizikem KV onemocnění v budoucnu, jsme zvolili věk pacientů mezi 18 – 50ti lety a nezařadili jsme pacienty ani kontroly, u kterých bylo kardiovaskulární onemocnění přítomno aktuálně či v osobní anamnéze, pacienty s diabetem mellitem, hypertenzí či hyperlipidémií. I přes riziko vlivu antipsychotické léčby na endoteliální funkci jsme volili medikované pacienty v remisi. Důvodem bylo, že jsme chtěli vyloučit vliv zánětlivých markerů (tzv. „state markers“: IL-1, IL-6, TGF- $\beta$ ) a stresových hormonů, které jsou v akutní fázi nemoci zvýšené, a mohly by významně zkreslit výsledky plánovaných vyšetření (Steiner a kol., 2014). Antipsychotika jsou navíc nutnou součástí léčby u pacientů se schizofrenií a jejich vynechání by snížilo aplikovatelnost výsledků naší studie v klinické praxi.

V našem souboru naplnilo 30 % pacientů se schizofrenií a nemocemi schizofrenního okruhu kritérium pro endoteliální dysfunkci ( $RHI < 1,67$ ). Toto číslo je poměrně vysoké a v podstatě srovnatelné s hodnotami 50 % a 48 % ve studiích se staršími ( $46 \pm 11.5$  let oproti  $34 \pm 7$  let v naší studii) pacienty, u kterých byli již v určitém procentu přítomny klinické příznaky KV onemocnění (Ellingrod a kol., 2011; Burghardt a kol., 2014). Zmiňované studie bohužel nezahrnuly kontrolní skupinu zdravých dobrovolníků. Při porovnání s naším kontrolním souborem jsme nezjistili mezi pacienty a kontrolami rozdíl v prevalenci endoteliální dysfunkce měřené přístrojem EndoPAT 2000 (30 % vs. 28 % v kontrolním souboru,  $p = 0.83$ ). Průměrná hodnota RH indexu se mezi studijními skupinami také signifikantně nelišila ( $2,19 \pm 0,68$  vs.  $1,98 \pm 0,57$  v kontrolním souboru,  $p = 0,16$ ). Endoteliální dysfunkce byla popsána jako součet zátěže způsobené přítomností KV rizikových faktorů a veškerých vaskuloprotektivních faktorů přítomných u daného jednotlivce (Reriani a kol., 2010). Naše dvě studijní skupiny se však signifikantně lišili téměř ve všech KV rizikových faktorech při srovnatelném stavu funkce endotelu. Mezi možná

vysvětlení tohoto výsledku patří nevhodný výběr nástroje k vyšetření endoteliální funkce, načasování vyšetření a výběr souboru nemocných či odlišný mechanismus vzniku KV onemocnění u pacientů se schizofrenií oproti obecné populaci.

EndoPAT 2000 byl opakovaně použit ve studiích s obecnou populací k měření endoteliální funkce s velmi dobrými výsledky (Bonetti a kol., 2004; Hamburg a kol., 2008, Rubinstein a kol., 2010; Toggweiler a kol., 2010). Studie s inhibitory endoteliálního NO prokázala, že nárůst amplitudy objemu cévního pulzu na prstu ruky je přibližně z poloviny zprostředkován oxidem dusnatým. To je důkazem, že NO hraje významnou úlohu nejenom při vyšetření FMD, ale také RH-PAT (Nohria a kol., 2006). Někteří autoři však zpochybňují využití metody RH-PAT v predikci KV příhod, protože hodnotí funkci endotelu na úrovni mikrocirkulace, a tato se může od endoteliální funkce velkých cév, měřené metodou FMD, lišit (Poredos a Jezovnik, 2013). Studie Moerlanda a kol. (2012) tuto nejistotu podpořila zjištěním, že EndoPAT 2000 nedetekoval u zdravých dobrovolníků účinek intervencí významně ovlivňujících funkci endotelu, tj. kouření a zátěže glukózou. Počet zařazených subjektů ( $n = 12$ ) byl však příliš nízký k tvorbě jakýchkoli závěrů.

Endoteliální dysfunkce je přítomná roky před rozvojem aterosklerotických změn (Anderson, 1999). Soubor našich pacientů byl však v průměru o nejméně 10 let mladší než pacienti v ostatních studiích hodnotících endoteliální dysfunkci pomocí metody RH-PAT (Kuvin a kol., 2003; Bonetti a kol., 2004; Hamburg a kol., 2008, Rubinshtein a kol., 2010, Ellingrod a kol., 2011). Nelze vyloučit, že měřitelný vliv KV rizikových faktorů a ostatních relevantních vlivů na endotel se v našem souboru projeví ve formě endoteliální dysfunkce teprve za 5 – 10 let. Israel a kol. (2011) sice zjistili oblenění hyperemické odpovědi u 21 pacientů se schizofrenií srovnatelného věku s naším souborem ( $31,8 \pm 10,2$  let). Existuje však možnost, že ve studii pouze detekovali reakci endotelu na akutní psychotický stav, kterého součástí jsou významné změny imunitního, endokrinního a vegetativního systému. Dalším faktorem, který mohl potenciálně ovlivnit výsledky naší studie, bylo složení souboru pacientů. Šlo o spolupracující pacienty z ambulance Psychiatrické kliniky, kteří jsou ohledně KV zdraví pravidelně monitorováni a edukováni. Zde je zajímavé, že rozdíl mezi souborem nemocných a kontrol nebyl zjištěn pouze hodnocením endoteliální funkce. Zvýšená prevalence téměř všech klasických KV rizikových faktorů naopak vyšší KV riziko ve skupině nemocných s psychózou oproti zdravým kontrolám potvrdila.



Ve studii s 1957 účastníky Framinghamské studie koreloval přirozený logaritmus RH indexu měřeného přístrojem EndoPAT 2000 s více KV rizikovými faktory (BMI, celkový cholesterol/ HDL, diabetes, kouření) (Hamburg a kol., 2008). U pacientů se schizofrenií byla ve studiích zjištěna pouze korelace RH indexu a BMI (Ellingrod a kol., 2011). V naší studii výsledek vyšetření endoteliální funkce u pacientů nekoreloval se žádným KV rizikovým faktorem, ani s trváním psychotického onemocnění, výsledkem škály PANSS či mírou fyzické aktivity.

Recentní meta-analýzy a přehledy studií dokládají významnou roli imunologických abnormalit v etiologii a patofyziologii schizofrenie. U pacientů se schizofrenií jsou opakovaně nalézány změny hladin cytokinů, chemokinů a ostatních prozánětlivých působků v séru (Miller a kol., 2011; Beumer a kol., 2012; Steiner a kol., 2014). Antipsychotická léčba a ostatní zevní vlivy mohou tyto změny do určité míry ovlivnit, ale významná část je spojena s vlastním onemocněním schizofrenií. U neléčených pacientů s první epizodou schizofrenního onemocnění byly zjištěna i aktivace markerů trombogeneze (Masopust a kol., 2011). Existuje tedy možnost, že mechanismy vedoucí ke vzniku kardiovaskulárních a metabolických onemocnění se u pacientů se schizofrenií a obecné populace odlišují.

V mojí práci jsem nepotvrdila zkoumané hypotézy. Pacienti s diagnózou onemocnění schizofrenního okruhu neměli vyšší prevalenci endoteliální dysfunkce v porovnání s párovaným kontrolním souborem zdravých dobrovolníků. Funkce endotelu reflektovaná RH indexem nekorelovala u nemocných se schizofrenií s KV rizikovými faktory, délkou trvání onemocnění, tíží příznaků, či mírou fyzické aktivity. EndoPAT 2000 tedy nemusí být u pacientů s onemocněním schizofrenního okruhu vhodným nástrojem k odhalení jedinců s vysokým rizikem rozvoje KV příhody v následujících několika letech.

## **9. ZÁVĚR**

Pacienti se schizofrenií mají oproti obecné populaci 2x vyšší mortalitu z kardiovaskulárních příčin a také vyšší prevalenci ovlivnitelných kardiovaskulárních rizikových faktorů (Newcomer, 2007; Leucht et al. 2007). Mezi příčiny této zvýšené KV zátěže patří nezdravý životní styl pacientů trpících schizofrenií a zvýšená prevalence kouření v této populaci. Samotné schizofrenní onemocnění je spojeno se změnami katecholaminů, hormonů a prozánětlivých mediátorů s potenciálním vlivem na kardiovaskulární systém a jeho funkci (Smyth a Lawrie, 2013; Scigliano a

Ronchetti, 2013; Steiner a kol., 2014). A také samotná léčba antipsychotiky vede v některých případech ke zhoršení KV rizikových faktorů s nepříznivým ovlivněním kardiovaskulárního systému (De Hert a kol., 2011a). V první části mé práce jsme potvrdili vysokou prevalenci ovlivnitelných KV rizikových faktorů v populaci ambulantních pacientů s onemocněním schizofrenního okruhu. Při použití diagramu SCORE a vyjádření konsenzu Evropských kardiologických společností (Cífková a kol., 2005) mělo až 24 % pacientů v našem souboru vysoké riziko vzniku fatální KV příhody v příštích 10ti letech.

Péče o kardiovaskulární zdraví pacientů se schizofrenií je v současnosti zaměřená na monitoraci KV rizikových faktorů a edukaci o změně životního stylu. Compliance s klinickými vodítky, které tyto modalities reflektují formou doporučení, je však ze strany lékařů a pacientů nízká (De Hert a kol., 2011a). Také samotné tradiční KV rizikové faktory selžou v predikci rozvoje koronární nemoci nebo jiných závažných kardiovaskulárních příhod v 25ti až 50ti procentech (Reriani a kol., 2010; Blum a Nahir, 2013). Ve druhé části mé práce jsme hodnotili výskyt endoteliální dysfunkce u relativně mladých (do 50ti let) pacientů s onemocněním schizofrenního okruhu bez příznaků KV onemocnění v současnosti či osobní anamnéze. Endoteliální dysfunkce je preklinickým stadiem aterosklerózy. Spojuje v sobě působení KV rizikových faktorů a ostatních relevantních exogenních i endogenních vlivů na cévní endotel. Ve studiích s obecnou populací endoteliální dysfunkce predikovala budoucí KV komplikace citlivěji, než Framinghamské skóre (založené na kombinaci tradičních KV rizikových faktorů) (Rubinsthein a kol., 2010). V naší studii jsme neprokázali signifikantní rozdíl v prevalenci endoteliální dysfunkce měřené metodou RH-PAT mezi pacienty s onemocněním schizofrenního okruhu a spárovaným souborem zdravých dobrovolníků. Na rozdíl od studií u obecné populace jsme nezjistili ani korelaci mezi endoteliální funkcí a tradičními KV rizikovými faktory (Hamburg a kol., 2008). V mé práci jsme nepotvrdili využitelnost přístroje EndoPAT 2000 jako screeningové metody k nalezení vysoce rizikových jedinců ohledně rozvoje KV onemocnění, na které by se posléze zaměřila intenzivnější monitorace a preventivní opatření. V další práci se budeme soustředit na imunitní markery KV rizika, které mají pravděpodobně právě u schizofrenie specifickou úlohu nejenom v rozvoji KV nemocí, ale i v etiopatogenezi základního onemocnění.

## 10. LITERATURA

Aboul-Fotouh, S., Elgayar, N., 2013. Atypical antipsychotics such as risperidone, but not paliperidone, worsen vascular endothelial function via upregulation of adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in diabetic rats. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 91, 1119-1126.

Ader, M., Kim, S.P., Catalano, K.J., Ionut, V., Huckling, K., Richey, J.M., Kabir, M., Bergman, R.N., 2005. Metabolic dysregulation with atypical antipsychotics occurs in the absence of underlying disease. *Diabetes* 54, 862 – 871.

Allison D.B., Mentore J.L., Heo M., Chandler, L.P., Cappelleri, J.C., Infante, M.C., Weiden, P.J., 1999. Antipsychotic induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *American Journal of Psychiatry* 156, 1686-1696.

Ankle Brachial Index Collaboration, 2008. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality. *JAMA* 300, 197 – 208.

Anderson, T.J., 1999. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *Journal of American College of Cardiology* 34, 631 - 638.

Avogaro, A., de Kreutzenberg, S.V., Fadini, G., 2008. Endothelial dysfunction: Causes and consequences in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice* 82 (Supl.), 94 – 101.

Axtell, A.L., Gomari, F.A., Cooke, J.P., 2010. Assessing endothelial vasodilator function with the Endo-PAT 2000. *Journal of Visualized Experiments* 44, 1 - 5.

Behr, E.R., Roden, D., 2013. Drug-induced arrhythmia: pharmacogenomics prescribing? *European Heart Journal* 34, 89 – 95.

Bernardo M, Canas F, Banegas JR, Casademont J, Riesgo Y, Varela C. On behalf of RICAVA Study Group. Prevalence and awareness of cardiovascular risk factors in

patients with schizophrenia: A cross sectional study in a low cardiovascular disease risk geographical area. *European Psychiatry* 2009; 24: 431 – 441.

Beumer, W., Drexhage, R.C., De Wit, H., Versnel, M.A., Drexhage, H.A., Cohen, D., 2012, Increased level of serum cytokines, chemokines and adipokines in patients with schizophrenia is associated with disease and metabolic syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 37, 1901 – 1911.

Blair, S.N., Morris, J.N., 2009. Healthy hearts-and the universal benefits of being physically active: physical activity and health. *Annals of Epidemiology* 19, 253-256.

Blum, A., Nahir, M., 2013. Future non-invasive imaging to detect vascular plaque instability and subclinical non-obstructive atherosclerosis. *Journal of Geriatric Cardiology* 10, 178 - 185.

Bobes, J., Arango, C., Garcia-Garcia, M., Rejas J., 2010. Healthy lifestyle habits and 10-year cardiovascular risk in schizophrenia spectrum disorders: an analysis of the impact of smoking tobacco in the CLAMORS schizophrenia cohort. *Schizophrenia Research* 119, 101-109.

Bonetti, P.O., Lerman, L.O., Lerman, A., 2003. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 23, 168 – 175.

Bonetti, P.O., Pumper, G.M., Higano, S.T., Holmes, D.R. Jr., Kuvin, J.T., Lerman, A., 2004. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *Journal of the American College of Cardiology* 44, 2137 – 2141.

Borch, K.H., Nyegaard, C., Hansen, J-B., Mathiesen, E.B., Njølstad, I., Wilsgaard, T., Brækkan S.K., 2011. Joint effects of obesity and body height on the risk of venous thromboembolism. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 31, 1439 – 1444.

Borch-Johnsen, K., Wareham, N., 2010. The rise and fall of the metabolic syndrome. *Diabetologia* 53, 597 – 599.

Bresee, L.C., Majumdar, S.R., Patten, S.B., Johnson, J.A., 2010. Prevalence of cardiovascular risk factors and disease in people with schizophrenia: A population-based study. *Schizophrenia Research* 117, 75 – 82.

Burghardt, K.J., Grove, T.B., Ellingrod, V.E., 2014. Endothelial nitric oxide synthetase genetic variants, metabolic syndrome and endothelial function in schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology* 28, 349 – 356.

Bushe, C.J., Taylor, M., Haukka, J., 2010. Mortality in schizophrenia: a measurable clinical endpoint. *Journal of Psychopharmacology* 24 (Supl. 4), 17 – 25.

Cífková, R., Býma, S., Česka, R., Horký, K., Karen, I., Kunešová, M., Králiková, E., Rosolová, H., Roztočil, K., Soška, V., 2005. Prevence Kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku. Společné doporučení českých odborných společností. *Cor et Vasa* 47 (Suppl), 3-14.

Cífková, R., Škodová, Z., Bruthansa, J., Adámková, V., Jozífová, M., Galovcová, M., Wohlfahrta, P., Krajčoviechová, A., Poledne, R., Stávek, P., Lánská, V., 2010. Longitudinal trends in major cardiovascular risk factors in the Czech population between 1985 and 2007/8. Czech MONICA and Czech post-MONICA. *Atherosclerosis* 211, 676 – 681.

Conroy, R.M., Pyörälä, K., Fitzgerald, A.P., Sans, S., Menotti, A., De Backer, G., De Bacquer, D., Ducimetière, P., Jousilahti, P., Keil, U., Njølstad, I., Oganov, R.G., Thomsen, T., Tunstall-Pedoe, H., Tverdal, A., Wedel, H., Whincup, P., Wilhelmsen, L., Graham, I.M.; SCORE project group., 2003. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *European Heart Journal* 24, 987-1003.

Coulter, D.M., Bate, A., Meyboom, R.H., Lindquist, M., Edwards, I.R., 2001. Antipsychotic drugs and heart muscle disorder in international pharmacovigilance:

data mining study. *British Medical Journal* 19, 1207 – 1209.

Češková, E., Tůma, I., Příkryl, R., Pěč, O., 2006. Schizofrenie. In: Raboch, J., Anders, M., Praško, J., Hellerová, P. (Eds.), *Psychiatrie. Doporučené postupy psychiatrické péče II*. Infopharm, Praha, pp. 54-63.

Chacón, F., Mora, F., Gervás-Ríos, A., Gilaberte, I., 2011. Efficacy of lifestyle interventions in physical health management of patients with severe mental illness. *Annals of General Psychiatry* 10, 22.

Daumit, G.L., Goff, D.C., Mezer, J.M., Davis, V.G., Nasrallah, H.A., McEvoy, J.P., Rosenheck, R., Davis, S.M., Hsiao, J.K., Stroup, T.S., Lieberman, J.A., 2008. Antipsychotic effects on estimated 10-year coronary heart disease risk in the CATIE Schizophrenia study. *Schizophrenia Research* 105, 175-187.

Deanfield, J.E., Halcox, J.P., Rabelink, T.J., 2007. Endothelial function and dysfunction. Testing the clinical relevance. *Circulation* 115, 1285 – 1295.

De Hert, M., Peuskens, B., van Winkel, R., Kalnicka, D., Hanssens, L., Van Eyck, D., Wyckaert, S., Peuskens, J., 2006. Body weight and self-esteem in patients with schizophrenia evaluated with B-WISE. *Schizophrenia Research* 88, 222 – 226.

De Hert, M., Dekker, J.M., Wood, D., Kahl, K.G., Holt, R.I.G., Moller, H-J., 2009. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *European Psychiatry* 24, 412-424.

De Hert, M., Correll, C.U., Bobes, J., Cetkovich-Bakmas, M., Cohen, D., Asai, I., Detraux, J., Gautam, S., Moller, H.J., Ndeti, D.M., Newcomer, J.W., Uwakwe, R., Leucht, S., 2011a. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry* 10, 52-77.

De Hert, M., Vancampfort, D., Correll, C.U., Mercken, V, Peuskens, J., Smeets, K., van Winkel, R., Mitchel, A.J., 2011b. Guidelines for screening and monitoring of cardiometabolic risk in schizophrenia: systematic evaluation. *The British Journal of Psychiatry* 199, 99 – 105.

Despres, J-P., 2006. Abdominal obesity: the most prevalent cause of the metabolic syndrome and related cardiometabolic risk. *European Heart Journal* 8 (Suppl), B4-B12.

Dipasquale, S., Pariante, C.M., Dazzan, P., Aguglia, E., McGuire, P., Mondelli, V., 2014. The dietary pattern of patients with schizophrenia: A systematic review. *Journal of Psychiatric Research* 47, 197 – 207.

Ellingrod, V.L., Taylor, S.F., Brook, R.D., Evans, S.J., Zollner, S.K., Grove, T.B., Gardner, K.M., Bly, M.J., Pop-Busui, R., Dalack, G., 2011. Dietary, lifestyle and pharmacogenetic factors associated with arteriole endothelial-dependent vasodilatation in schizophrenia patients treated with atypical antipsychotics (AAPs). *Schizophrenia Research* 130, 20 – 26.

Fearon, W.F., Fearon, D.T., 2008. Inflammation and cardiovascular disease. Role of the interleukin 1 receptor antagonist. *Circulation* 117, 2577 – 2579.

Girshkin, L., Matheson, S.L., Shepherd, A.L., Green, M.J., 2014. Morning cortisol levels in schizophrenia and bipolar disorder: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 49, 187 – 206.

Graham, I., Atar, D., Borch-Johnsen, K., Boysen, G., Burell, G., Cifkova, R., Dallongeville, J., De Backer, G., Ebrahim, S., Gjelsvik, B., Hermann-Lingen, L., et al., 2007. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation* 14(Suppl 2), E10-E40.

Haddad, P.M., Anderson, I.M. 2002. Antipsychotic-related QTc prolongation, torsades de pointes and sudden death. *Drugs* 62, 1649 – 1671.

Hamburg, N.M., Keyes, M.J., Larson, M.G., Vasan, R.S., Schnabel, R., Pryde, M.M., Mitchell, G.F., Sheffy, J., Vita, J.A., Benjamin, E.J., 2008. Cross-sectional relations of digital vascular function to cardiovascular risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* 117, 2467 - 2474.

Hirata, Y., Nagata, G., Suzuki, E., Nishimatsu, H., Suzuki, J., Nagay, R. 2010. Diagnosis and treatment of endothelial dysfunction in cardiovascular disease. *International Heart Journal* 51, 1 – 6.

Hui, X., Lam, K.S.L., Vanhoutte, P.M., Xu, A., 2012. Adiponectin and cardiovascular health: an update. *The British Journal of Psychiatry* 165, 574 – 590.

Israel, A-K., Seeck, A., Boettger, M.K., Rachow, T., Berger, S., Voss, A., Bar, K-J., 2011. Peripheral endothelial dysfunction in patients suffering from acute schizophrenia: A potential marker for cardiovascular morbidity? *Schizophrenia Research* 128, 44 – 50.

Jin, H., Meyer, J.M., Mudaliar, S., Jeste, D.V., 2008. Impact of atypical antipsychotic therapy on leptin, ghrelin and adiponectin. *Schizophrenia Research* 100, 70 – 85.

Jonsson, A.K., Spigset, O., Hagg, S., 2012. Venous thromboembolism in recipients of antipsychotics: incidence, mechanisms and management. *CNS Drugs* 26, 649-662.

Kahn, R., Buse, J., Ferrannini, E., Stern, M., 2005. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 28, 2289 – 2304.

Kalnická, D., Masopust, J., Konupčíková, K., Malý, R., Bažant, J., 2010. Kardiometabolické riziko u pacientů se schizofrenií. *Psychiatrie* 14, 170-174.



Kalnická, D., Masopust, J., Konupčíková, K., Malý, R., Bažant, J, 2011. Nové možnosti stanovení kardiometabolického rizika u pacientů se schizofrenií. *Psychiatrie* 15, Suppl 1., 35 (Abstrakt).

Kanda, T., Takahashi, T., 2004. Interleukin 6 and cardiovascular diseases. *Japanese Heart Journal* 45, 183 – 193.

Kaur, J., 2014. A compresive review on metabolic syndrome. *Cardiology Research and Practice* 1 – 21.

Khaw, K.T., Wareham, N., Bingham, S., Welch, A., Luben, R., Day, N., 2009. Combined impact of health behaviours and mortality in men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study. *PLOS Medicine* 5, 12.

Kilbourne, A.M., Morden, N.E., Austin, K., Ilgen, M., McCarthy, J.F., Dalack, G., Blow, F.C., 2009. Excess heart-disease-related mortality in a national study of patients with mental disorders: identifying modifiable risk factors. *General Hospital Psychiatry* 31, 555–563.

Kitzlerová. E., Motlová, L., Dragomirecká, E., 2008. I pacienti se schizofrenií mohou být fit: Roční výsledky Programu pro dobré zdraví v České republice. *Psychiatrie* 12, 78-81.

Koenig, W., 2013. High-sensitivity C-reactive protein and atherosclerotic disease: From improved risk prediction to risk-guided therapy. *International Journal of Cardiology* 168, 5126 – 5134.

Koivukangas, J., Tammelin, T., Kaakinen, M., Maki, P., Moilanen, I., Taanila, A., Veijola, J., 2010. Physical activity and fitness in adolescents at risk for psychosis within the Northern Finland 1986 Birth Cohort. *Schizophrenia Research* 116, 152 – 158.

Koller, E., Schneider, B., Bennett, K., Dubitski, B., 2001. Clozapine-associated diabetes. *The American Journal of Medicine* 111, 716 – 23.

Kuvin, J.T., Patel, A.R., Sliney, K.A., Pandian, N.G., Sheffy J., Schnall R.P., Karas, R.H., Udelson, J.E., 2003. Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude. *American Heart Journal* 146, 168 – 174.

Kvandal, P., Stefanovska, A., Veber, M., Kvernmo, H.D., Kirkeboen, K.A., 2003. Regulation of human cutaneous circulation evaluated by laser Doppler flowmetry, iontophoresis, and spectral analysis: importance of nitric oxide and prostaglandines. *Microvascular Research* 65, 160-171.

Leonard, B.E., Schwarz, M., Myint, A.M., 2012. The metabolic syndrome in schizophrenia: is inflammation a contributing cause? *Journal of Psychopharmacology* 0, 1 – 9.

Leucht, S., Burkard, T., Henderson, J., Maj, M., Sartorius, N., 2007. Physical illness and schizophrenia: a review of the literature. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 116, 317-333.

Malchov, B., Erkelenz, D.R., Knochel, V.O., Keller, K., Hasan, A., Schmitt, A., Scheewe, T.W., Cahn, W., Kahn, R.S., Falkai, P., 2013. The effects of physical exercise in schizophrenia and affective disorders. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 263, 451–467.

Malý, R., Masopust, J., Andráš, C., Protopopová, D., Bazant, J., Hosák, L., 2012, Biomarkery zánětu (CRP a pentraxin – 3) jako možné prediktory kardiovaskulárních příhod u pacientů se schizofrenií. *Psychiatrie* 16, Suppl. 1, 31 (abstrakt).

Masopust, J., Tuma, I., 2006. Sledování bezpečnosti při dlouhodobé léčbě antipsychotiky. *Psychiatrie* 10, 226 – 231.

Masopust, J., 2009. Kardiovaskulární nežádoucí účinky antipsychotik. Se zaměřením na žilní tromboembolismus. *Dizertační Práce*, Hradec Králové.

Masopust, J., Malý, R., 2010. Prevence kardiovaskulárního rizika a diabetu u

nemocných schizofrenií: využití internetu v praxi. *Psychiatrie pro praxi* 11, 130-134.

Masopust, J., Maly, R., Andrys, C., Valis, M., Bazant, J., Hosak, L., 2011. Markers of thrombogenesis are activated in unmedicated patients with acute psychosis: a matched case control study. *BMC Psychiatry* 11, 2 – 5.

Masopust, J., Maly, R., Valis, M., 2012. Risk of venous thromboembolism during treatment with antipsychotic agents. *Psychiatry and Clinical Neuroscience* 66, 541 – 552.

McEvoy., J.P., Meyer, J.M., Goff, D.C., Nasrallah, H.A., Davis, S.M., Sullivan, L., Meltzer, H.Z., Hsiao, J., Stroup, T.S., Lieberman, J.A., 2005. Prevalence of metabolic syndrome in patients with schizophrenia: Baseline results from the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophrenia Research* 80, 19 – 32.

Melander, O., Newton-Cheh, C., Almgren, P., Hedblad, B., Berglund, G., Engström, G., Persson, M., Smith, G., Magnusson, M., Christensson, A., Struck, J., Morgenthaler, N.G., Bergmann, A., Pencina, M., Wang, T.J., 2009. Novel and conventional biomarkers for the prediction of incident cardiovascular events in the community. *JAMA* 302, 49 – 57.

Melkersson, K., Dahl, M.L., 2004. Adverse metabolic effects associated with atypical antipsychotics. *Drugs* 64, 701-723.

Miller, B.J., Buckley, P., Seabolt, W., Mellor, A., Kirkpatrick, B., 2011. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: Clinical status and antipsychotic effects. *Biological Psychiatry* 70, 663 – 671.

Mitchell, A.J., Vancampfort, D., De Herdt, A., Zu, W., De Hert, M., 2013. Is the prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities increased in early schizophrenia? A comparative meta-analysis of first-episode, untreated and treated patients. *Schizophrenia Bulletin* 39, 295 – 305.

Moerland, M., Kales, A.J., Schrier, L., van Dongen, M.G.J., Bradnock, D., Burggraaf, J., 2012. Evaluation of the EndoPAT as a tool to assess endothelial function. *International Journal of Vascular Medicine*. Article ID 904141, 8 pages, doi: 10.1155/2012/904141.

Mudau, M., Genis, A., Lochner, A., Strijdom, H. 2012. Endothelial dysfunction: The early predictor of atherosclerosis. *Cardiovascular Journal of Africa* 23, 222-231.

Na, K-S., Jung, H-Y., Kim, Y-K., 2014. The role of pro-inflammatory cytokines in neuroinflammation and neurogenesis of schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 48, 277 – 286.

Newcomer, J.W., 2007. Metabolic syndrome and mental illness. *American Journal of Managed Care* 13, S170-177.

Nielsen, R.E., Uggerby, A.S., Jensen, S.O.W., McGrath, J.J., 2013. Increasing mortality gap for patients diagnosed with schizophrenia over the last three decades – A Danish nationwide study from 1980 to 2010. *Schizophrenia Research* 146, 22 - 27.

Nohria, A., Gerhard – Herman, M., Creager, M.A., Hurley, S., Mitra, D., Ganz, P., 2006. Role of nitric oxide in the regulation of digital pulse volume amplitude in humans. *Journal of Applied Physiology* 101, 545 – 548.

Olincy, A., Freeman, H., 2012. Nicotinic Mechanisms in the Treatment of Psychotic Disorders: A Focus on the  $\alpha 7$  Nicotinic Receptor. *Handbook of Experimental Pharmacology* 213, 211-232.

Osborn, D.P., Levy, G., Nazareth, I., Petersen, I., Islam, A., King, M.B., 2007. Relative risk of cardiovascular and cancer mortality in people with severe mental illness from the United Kingdom's General Practice Research database. *Archives of General Psychiatry* 64, 242 – 249.

Poredos, P., Jezovnik, M.K., 2013. Testing endothelial function and its clinical

relevance. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 20, 1 – 8.

Protopopova, D., Masopust, J., Maly, R., Bazant, J., Kopkova, Z., 2015. Metabolické a endokrinní marker u pacientů s první epizodou psychózy. *Psychiatrie* 19, Suppl. 1, 33 (Abstrakt).

Rashi, E., Poluzzi, E., Godman, B., Koci, A., Moretti, U., Kalaba, M., Bennie, M., Barbui, C., Wettermark, B., Sturkenboom, M., De Ponti, F., 2013. Torsadogenic risk of antipsychotics: combining adverse events reports with drug utilization data across Europe. *PLOS ONE* 8(11), e81208, doi: 10.1371/journal.pone.0081208.

Ray, W.A., Chung, C.P., Murray, K.T., Hall, K., Stein, C.M., 2009. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *The New England Journal of Medicine* 360, 225 – 235.

Reaven, G.M., 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37, 1595 – 1607.

Reriani, M.K., Lerman, L.O., Lerman, A., 2010. Endothelial function as a functional expression of cardiovascular risk factors. *Biomarker Medicine Journal* 4, 351 - 360.

Ridker, P.M., Danielson, E., Fonseca, F.A.H., Genest, J., Gotto, A.M., Kastelein, J.J.P., Koenig, W., Libby, P., Lorenzatti, A.J., MacFayden, J.G., Nordestgaard, B.G., Shepherd, J., Willerson, J.T., Glynn, R.J., for the JUPITER Study Group, 2008. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *The New England Journal of Medicine* 359, 2195 – 2207.

Ringen, P.A., Engh, J.A., Birkenaes, A.B., Dieset, I., Andreassen, O.A., 2014. Increased mortality in schizophrenia due to cardiovascular disease – a non-systematic review of epidemiology, possible causes, and interventions. *Frontiers in Psychiatry* 5 (137), 1-11.

Rubinshtein, R., Kuvin, J.T., Soffler, M., Lennon, R.J., Lavi, S., Nelson, R.E., Pumper, G.M., Lerman, L.O., Lerman, A., 2010. Assessment of endothelial function

by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events. *European Heart Journal* 31, 1142 – 1148.

Ryan, M.C., Collins, P., Thakore, J.H., 2003. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naïve patients with schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry* 160, 284 – 289.

Saha, S., Chant, J., McGrath, J., 2006. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Archives of General Psychiatry* 64, 1123-1131.

Scigliano, G., Ronchetti, G., 2013. Antipsychotic-induced metabolic and cardiovascular side effects in schizophrenia: a novel mechanistic hypothesis. *CNS Drugs* 27, 249 – 257.

Seifertová, D., Libiger, J., Švestka, J., Mohr, P., Motlová, L., 2008. Schizofrenie. In: Seifertová, D., Praško, J., Horáček, J., Höschl, C. (Eds.), *Postupy léčby psychických poruch. Algoritmy České neuropsychofarmakologické společnosti*. Medical Tribune CZ, Praha, pp. 79-102.

Simmons, R.K., Alberti, K.G.M.M., Gale, E.A.M., Colagiuri, S., Tuomilehto, J., Qiao, Q., Ramachandran, A., Tajima, N., Brajkovich Mirchov, I., Ben-Nakhi, A., Reaven, G., Hama Sambo, B., Mendis, S., Roglic, G., 2010. The metabolic syndrome: useful concept or a clinical tool? Report of a WHO expert consultation. *Diabetologia* 53, 600 – 605.

Smyth, A.M., Lawrie, S.M., 2013. The neuroimmunology of schizophrenia. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience* 11, 107-117.

Song, X., Fan, X., Song, X., Zhang, J., Zhang, W., Li, X., Gao, J., Harrington, A., Ziedonis, D., Lv, L., 2013. Elevated levels of adiponectin and other cytokines in drug naïve, first episode schizophrenia patients with normal weight. *Schizophrenia Research* 150, 269 – 273.

Spelman, L.M., Walsh, P.I., Sharifi, N., Collins, P., Thakore, J.H., 2007. Impaired glucose tolerance in drug-naïve first-episode patients with schizophrenia. *Diabetic Medicine* 24, 481 – 485.

Strassnig, M., Brar, J. S., Ganguli, R., 2011. Low cardiorespiratory fitness and physical functional capacity in obese patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 126, 103-109.

Stahl S.M., Mignon L., Meyer J.M. 2009. Which comes first: atypical antipsychotic treatment or cardiometabolic risk? *Acta Psychiatrica Scandinavica* 119, 171-179.

Steiner, J., Bernstein, H.G., Schiltz, K., Muller, U.J., Westphal, S., Drexhage, H.A., Bogerts, B., 2014. Immune system and glucose metabolism interactions in schizophrenia: a chicken – egg dilemma. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 48, 287 – 294.

Škodová, Z., Cífková, R., Adámková V., Jozífková M., Lánská V., Novozámská, E., Petržílková, Z., a kol., 2002. Dlouhodobý vývoj a současný stav kuřáckých zvyklostí obyvatelstva České republiky. *Cor et Vasa* 44, 81-86.

Švestka, J., 2004. Antipsychotika. In.: Hoschl, C., Libiger, J., Svestka, J. (Eds.), *Psychiatrie* 2. vydání. Tigis, Praha, pp. 696 – 708.

Švestka, J., Synek, O., Tomanová, J., Rodáková, I., Cejpková, A., 2007. Differences in the effect of second-generation antipsychotics on prolactinaemia: Six weeks open-label trial in female in-patients. *Neuroendocrinology Letters* 28, 881-888.

Thackery E. (ed.), 2003. *The Gale Encyclopedia of Mental Disorders* (vol. 2). Gale, Michigan.

The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 2003. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 26 (Suppl 1), 5 – 20.

The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice, 2012. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* 33, 1635 – 1701.

Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP), Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report, 2002. *Circulation* 106, 3143 – 3421.

Tiihonen, J., Lonnquist, J., Wahlbeck, K., Klaukka, T., Niskanen, L., Tanskanen, A., Haukka, J., 2009. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 374, 620-627.

Timour, Q., Frassati, D., Descotes, J., Chevalier, P., Christé, G., Chahine, M., 2012. Sudden death of cardiac origin and psychotropic drugs. *Frontiers in Pharmacology* 3, 76.

Toggweiler, S., Schoenenberger, A., Urbanek, N., Erne, P., 2010. The prevalence of endothelial dysfunction in patients with and without coronary artery disease. *Clinical Cardiology* 33, 745 -762.

Tomizawa, A., Hattori, Y., Kasai, K., Nakano, Y., 2008. Adiponectin induces NF-kappaB activation that leads to suppression of cytokine-induced NF-kappaB activation in vascular endothelial cells: globular adiponectin vs. high molecular weight adiponectin. *Diabetes and Vascular Disease Research* 5, 123–127.

Unsal, C., Oran, M., Tureli, H.O., Alpsoy, S., Yesilyurt, S., Arslan, M., Topcu, B., Karakaya, O., Krt, E., 2013. Detection of subclinical atherosclerosis and diastolic dysfunction in patients with schizophrenia. *Journal of Neuropsychiatric Disease and Treatment* 9, 1531 – 1537.

Urban, A., Masopust, J., Malý, R., Kalnická, D., 2007. Prolactin as a factor for increased platelet aggregation. *Neuroendocrinology Letters* 28(4), 518 – 523.



Vancampfort, D., Knapen, J., Probst, M., Scheewe, T., Remans, S., De Hert, M., 2012. A systematic review of correlates of physical activity in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 125, 352 – 62.

Vancampfort, D., Wampers, M., Mitchell, A.J., Correl, C.U., De Herdt, A., Probst, M., De Hert, M., 2013. A meta-analysis of cardio-metabolic abnormalities in drug-naïve, first-episode and multi-episode patients with schizophrenia versus general population controls. *World Psychiatry* 12, 240 – 250.

Vancampfort, D., Probst, M., De Hert, M., Soundy, A., Brendon, S., Stroobants, M., De Herdt, A., 2014. Neurobiological effects of physical exercise in schizophrenia: a systematic review. *Disability and Rehabilitation* 36, 1749 – 1754.

Varol, E., 2013. Increased serum pentraxin-3 levels; a novel cardiovascular marker. *Archives of the Turkish Society of Cardiology* 41, 296 – 298.

Vittos, O., Toana, B., Vittos, A., Moldoveanu, B., 2012. Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2): a review of its role and significance as a cardiovascular biomarker. *Biomarkers* 17, 289 – 302.

Weinmann, S., Read, J., Aderhold, V., 2009. Influence of antipsychotics on mortality in schizophrenia: Systematic review. *Schizophrenia Research* 113, 1-11.

Wildgust, J.H., Beary, M., 2010. Are there a modifiable risk factors which will reduce the excess mortality in schizophrenia? *Journal of Psychopharmacology* 24, 37-50.

World Health Organization, 2009. Global health risks. Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. WHO Press, Geneva, Switzerland.

Zhang, X.R., Zhang, Z.J., Jenkins, T.A., Cheng, W.R., Reynolds, G.P., 2010. The effect of chronic antipsychotic drug administration on nitric oxide synthase activity and gene expression in rat penile tissues. *European Neuropsychopharmacology* 20, 2011 – 2201.

## 11. PŘÍLOHY

**Protopopova, D.**, Masopust, J., Maly, R., Valis, M., Dostalova, G., Ranna, K., Bazant, J., 2014. Peripheral endothelial dysfunction as a marker of cardiovascular risk in physically healthy patients with schizophrenia and related psychoses: A matched case control study. *Neuroendocrinology Letters* 35(6), 101-107 (**IF: 0,935**).

Minářová, K., Masopust, J., **Protopopová-Kalnická, D.**, Malý, R., Bažant, J., 2013. Vliv adjuvantně podávaného aripiprazolu na metabolické riziko u nemocných schizofrenií léčených aripiprazolem. *Česká a slovenská Psychiatrie* 109(1), 577 – 583.

**Protopopova, D.**, Masopust, J., Maly, R., Valis, M., Bazant, J., 2012. The prevalence of cardiometabolic risk factors and the ten-year risk of fatal cardiovascular events in patients with schizophrenia and related psychotic disorders. *Psychiatria Danubina* 24(3): 307-313 (**IF: 0,653**).

**Kalnická, D.**, Masopust, J., Konupčíková, K., Malý, R., Bažant, J., 2010. Kardiometabolické riziko u nemocných schizofrenií. *Psychiatrie* 14 (4), 170-174.

Masopust, J., Konupčíková, K., Malý, R., **Kalnická, D.**, Bažant, J., Hosák, L., 2010. Prospektivní sledování prevence tromboembolismu u imobilizovaných psychiatrických pacientů. *Česká a Slovenská Psychiatrie* 106(6), 577-583.

Urban, A., Masopust, J., Malý, R., **Kalnická, D.**, 2007. Prolactin as a factor for increased platelet aggregation. *Neuroendocrinology Letters* 28(4), 518 – 523 (**IF: 0,935**).

Hanssens, L., De Hert, M., **Kalnicka, D.**, van Winkel, R., Wampers, M., Van Eyck, D., Scheen, A., Peuskens, J., 2007. Pharmacological treatment of severe dyslipidaemia in patients with schizophrenia. *International Clinical Psychopharmacology*, 22, 43-49 (**IF: 3,098**).

De Hert, M., **Kalnicka, D.**, van Winkel, R., Wampers, M, Hanssens, L., Van Eyck, D., Scheen, A., Peuskens, J., 2006. Treatment with rosuvastatin for severe dyslipidemia in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. Journal of Clinical Psychiatry, 67(12), 1889-1896. (IF: 5,139)

De Hert, M., Peuskens, B., van Winkel, R., **Kalnicka, D.**, Hanssens, L., Van Eyck, D., Wyckaert, S., Peuskens, J., 2006. Body Weight and self-esteem in patients with schizophrenia evaluated with B-WISE. Schizophrenia Research 88, 222-226 (IF: 4,426).